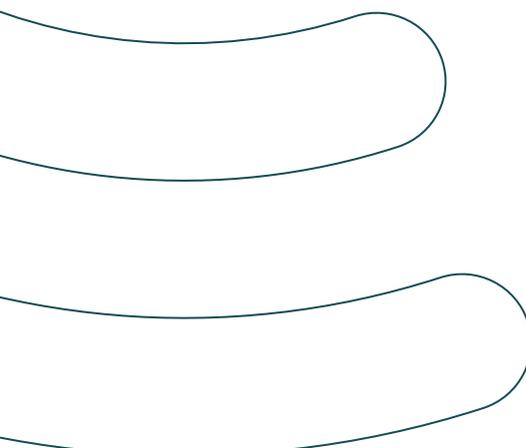




# ALERTAS DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

**SOFOBUVIR + LEDIPASVIR (HARVONI®)**

para o tratamento da Hepatite C crônica, genótipo 1



Volume 1 – Nº 1 – Julho/2015



2016 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem – v. 1, n. 1, jul. 2015 – versão eletrônica

*O Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico* - periódico da Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC – é uma publicação quadrimestral de caráter científico e acesso livre, editada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE do Ministério da Saúde do Brasil.

#### **Supervisão**

Clarice Alegre Petramale – DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – DGITS/SCTIE/MS

#### **Revisão técnica**

Eduardo Freire de Oliveira – DGITS/SCTIE/MS

Ivan Ricardo Zimmermann – DGITS/SCTIE/MS

#### **Elaboradores**

Andrea Brígida de Souza – DGITS/SCTIE/MS

Ávila Teixeira Vidal – DGITS/SCTIE/MS

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – DGITS/SCTIE/MS

#### **Projeto gráfico**

Erika Freitas Pacheco Pereira – DGITS/SCTIE/MS

#### **Comitê Editorial**

Alexandre Lemgruber – OPAS/OMS

Augusto Afonso Guerra Junior – CCATES/UFMG

Daniel Savignon Marinho – CDTS/Fiocruz

Erika Santos de Aragão – INCT CITECS/ISC-UFBA

Evelinda Marramon Trindade – NATS – HC/FMUSP

Jorge Otávio Maia Barreto – EFG/Fiocruz

Marisa da Silva Santos – NATS/INC

Maurício Gomes Pereira – FS/UnB

Patrícia Medeiros de Sousa – FAR/UnB

Rosimary Terezinha de Almeida – COPPE/UFRJ

#### **Revisão de texto e editoração**

Eliana Carlan – CGGC/DECIT/SCTIE/MS

Jéssica Alves Rippel – CGGC/DECIT/SCTIE/MS

#### **Contatos**

Tel.: (61) 3315-3502

*E-mail:* mht.conitec@saude.gov.br

*Site:* <http://conitec.gov.br>

# MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

## SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR (HARVONI®)

### para o tratamento da Hepatite C crônica, genótipo 1

#### APRESENTAÇÃO

O presente alerta destina-se a informar a sociedade (pacientes, operadores do direito, profissionais da saúde e formuladores de políticas, entre outros) quanto aos potenciais impactos de tecnologias novas e emergentes no cuidado aos pacientes, no sistema de saúde e na organização dos serviços.

Este documento foi elaborado com base nas melhores evidências científicas disponíveis, mas não se trata de um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

#### TECNOLOGIA ANALISADA

O medicamento sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®) não possui registro de comercialização no Brasil, ou seja, sua eficácia e segurança ainda não foram avaliados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Dessa forma, a tecnologia não está disponível para compra ou distribuição no País.

#### POPULAÇÃO ALVO

Adultos com hepatite C crônica, genótipo 1.<sup>1,2</sup>

A eficácia não está bem estabelecida para os genótipos 3 e 4 e ainda não foi estudada nos genótipos 2, 5 e 6.<sup>3,4</sup>

O medicamento não é recomendado para pacientes com doença renal grave ou em diálise.<sup>5</sup>

#### CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

A hepatite C é uma doença hepática infecciosa transmitida pelo contato com sangue ou com secreções sexuais contaminados pelo vírus da hepatite C (HCV). A infecção aguda pode se curar espontaneamente, porém em certos casos pode se transformar em uma doença crônica.<sup>6,7</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2014), há cerca de 130 a 150 milhões de pessoas no mundo com hepatite C crônica, sendo que 350.000 a 500.000 pessoas morrem por ano de doenças hepáticas relacionadas à hepatite C. Um número significativo de pacientes crônicos desenvolvem cirrose ou câncer de fígado, sendo portanto, uma doença com impacto importante na saúde mundial.<sup>6</sup> A depender do tipo de vírus (HCV), a hepatite C é classificada em seis genótipos e mais de 50 subtipos, sendo que o genótipo 1 (subtipos 1a e 1b) é o mais comum.<sup>7</sup>

Estima-se que no Brasil existam entre 1,4 e 1,7 milhões de portadores de hepatite. Desde o ano de 2002 há políticas públicas no país direcionadas ao tratamento e cuidado dos pacientes com hepatite C. A Portaria nº 863/SAS/MS, de 4 de novembro de 2002, instituiu a terapêutica para HCV por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica C.<sup>8</sup>

## EXISTEM PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)<sup>a</sup> PUBLICADOS PARA ESSA DOENÇA?

Sim, há PCDT da hepatite C crônica. Este foi revisado recentemente e está disponível em: <http://conitec.gov.br>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O sofosbuvir é um análogo nucleotídico que inibe a polimerase NS5B específico do HCV. O ledipasvir é um inibidor da proteína A não-estrutural (NS5A) do HCV que é um componente essencial para a replicação do RNA.<sup>1,4</sup> Segue a descrição da tecnologia no quadro 1.

QUADRO 1 – Descrição da tecnologia<sup>4</sup>

NOME COMERCIAL	PRINCÍPIO ATIVO	FORMA DE USO
Harvoni® (Fabricante: Gilead Sciences)	Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg (SOF/LDV) comprimidos	um comprimido uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

## REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO

Harvoni® não possui registro no Brasil para tratamento da Hepatite C, nem para qualquer outra indicação.

Na Europa, está registrado desde 2014 para pacientes com hepatite C crônica, genótipo 1, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio da hepatite, assim como pacientes co-infectados pelo HIV<sup>3,4</sup>.

Nos Estados Unidos o medicamento foi registrado em 2014 para pacientes com hepatite C crônica genótipo 1<sup>3,9</sup>. Em março de 2015, o FDA lançou um Comunicado de Segurança do Medicamento, no qual alerta os perigos da administração do medicamento amiodarona usado para controlar a arritmia do coração, com medicamentos contendo o ativo Sofosbuvir, em associação a outro anti-viral, como o Harvoni®, podendo ocorrer uma diminuição do ritmo cardíaco<sup>9</sup>.

## PESQUISA CLÍNICA<sup>b</sup>

Para coletar informações sobre eficácia e segurança do medicamento, foram consultadas bases de dados na internet sobre pesquisas com o medicamento (ensaios clínicos de fase 3<sup>c</sup> e 4<sup>d</sup>) concluídas e em andamento.

a Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS. São os documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento do paciente com determinada doença, incluindo informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, baseados em informações confiáveis e de qualidade científica. Eles são utilizados por profissionais de saúde e gestores do sistema de saúde.

b Qualquer investigação em seres humanos destinada a verificar os efeitos de um ou mais medicamentos no organismo, identificar seus efeitos indesejáveis, avaliando assim sua segurança e eficácia.<sup>10</sup>

c Estudos Fase 3 são estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (população mínima aprox. 800).<sup>11</sup>

d Estudos Fase 4 são pesquisas realizadas depois de comercializado o produto e/ou especialidade medicinal. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento.<sup>11</sup>

### Estudos concluídos

Foram localizados quatro estudos de fase 3 concluídos que testaram o uso de SOF/LDV no tratamento de pacientes com HCV genótipo 1<sup>12-15</sup>

### Estudos em andamento

Localizaram-se quatro estudos de fase 3 cujos dados ainda não foram publicados. Estes estudos são abertos, randomizados ou não, em andamento (alguns ainda recrutando voluntários ou sujeitos de pesquisa) com o uso de SOF/LDV e/ou SOF/LDV + RBV. Um desses estudos inclui pacientes co-infectados com HIV<sup>16</sup>.

Foram localizados ainda quatro estudos de fase 4 cujos dados também não foram publicados, pois os estudos ainda estão em fase de recrutamento de voluntários. Estes são estudos abertos, dois randomizados e dois não-randomizados. Dois estudos incluem pacientes co-infectados com HIV, um com usuários de drogas e outro que busca analisar os efeitos de diferentes agentes anti-virais<sup>16</sup>.

## ANÁLISE DOS ESTUDOS DE FASE 3 CONCLUÍDOS

O foco desse alerta foram os estudos concluídos, logo, os dados dos quatro estudos de fase 3 estão detalhados na tabela 1.

Para analisar a eficácia, foi utilizado como parâmetro a resposta virológica sustentada (RVS), que é a não detecção do vírus na corrente sanguínea do doente 12 semanas após o fim do tratamento completo. Este parâmetro pode ser interpretado como a “cura virológica”. Entretanto, os dados disponíveis atualmente não esclarecem sobre os reais efeitos desse parâmetro na situação de saúde do paciente, ou seja, não há resultados de estudos que confirmem que a cirrose e a lesão do fígado serão revertidas ou mesmo deixarão de progredir.

Nos quatro estudos clínicos, foram relatados eventos adversos graves<sup>e</sup> que não seguiram um padrão de ocorrência por sistema orgânico e também se mostraram pouco frequentes.

A adição da ribavirina nos esquemas de tratamento estudados não demonstrou eficácia superior quando associada ao sofosbuvir e ledispavir, no entanto, apresentaram uma frequência maior de eventos adversos.

<sup>e</sup> De acordo com o FDA e a Anvisa, o evento adverso é considerado grave quando o resultado do paciente é a morte, o risco de vida, a hospitalização (inicial ou prolongada), a incapacidade ou dano permanente, uma anomalia congênita ou malformação congênita, a necessidade de uma intervenção para prevenir um dano permanente, ou outro evento grave que necessite de um tratamento médico ou cirúrgico.<sup>17, 18</sup>

TABELA 1 – Informações sobre eficácia e segurança<sup>12-15</sup>

Estudo Clínico	<p><b>ESTUDO CLÍNICO ION-1<sup>12</sup></b> Código NCT01701401 Estudo Fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico.</p> <p><b>POPULAÇÃO</b> Pacientes adultos com HCV crônico Genótipo 1, com cirrose (16%) ou sem, não tratados para hepatite previamente (n=865).</p> <p><b>TRATAMENTO</b> SOF/LDV por 12 semanas (n=214) x SOF/LDV + RBV por 12 semanas (n=217) x SOF/LDV por 24 semanas (n=217) x SOF/LDV + RBV por 24 sem. (n=217).</p> <p><b>DOSE</b> SOF 400mg, LDV 90mg e RBV 1000mg para paciente com menos de 75kg e 1.200mg ≥ 75kg.</p>	<p><b>ESTUDO CLÍNICO ION-2<sup>13</sup></b> Código NCT01768286 Estudo Fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico.</p> <p><b>POPULAÇÃO</b> Pacientes adultos com HCV crônico Genótipo 1, com cirrose (20%) ou sem, que não obtiveram RVS com PEG-IFN e RBV ou um inibidor de protease NS3/4A + PEG-IFN e RBV (n=440).</p> <p><b>TRATAMENTO</b> SOF/LDV por 12 semanas (n=109) x SOF/LDV + RBV por 12 semanas (n=111) x SOF/LDV por 24 semanas (n=109) x SOF/LDV + RBV por 24 sem. (n=111).</p> <p><b>DOSE</b> SOF 400mg, LDV 90mg e RBV 1000mg para paciente com menos de 75kg e 1200mg ≥ 75kg.</p>	<p><b>ESTUDO CLÍNICO ION-3<sup>14</sup></b> Código NCT01851330 Estudo Fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico.</p> <p><b>POPULAÇÃO</b> Pacientes adultos com HCV crônico Genótipo 1, sem cirrose, não tratados para hepatite previamente (n=647).</p> <p><b>TRATAMENTO</b> SOF/LDV por 8 semanas (n=215) x SOF/LDV por 12 semanas (n=216) x SOF/LDV + RBV por 8 sem. (n=216).</p> <p><b>DOSE</b> SOF 400mg, LDV 90mg e RBV 1000mg para paciente com menos de 75kg e 1200mg ≥ 75kg</p>	<p><b>ESTUDO CLÍNICO MIZOKAMI ET AL.<sup>15</sup></b> Código NCT01975675 Estudo Fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico.</p> <p><b>POPULAÇÃO</b> Pacientes adultos com HCV crônico Genótipo 1, com cirrose (22%) ou sem, tratados para hepatite previamente ou não (n=341).</p> <p><b>TRATAMENTO</b> Tratamento de 12 semanas. <u>Não tratados anteriormente:</u> SOF/LDV (n=83) x SOF/LDV + RBV (n=83). <u>Já tratados previamente:</u> SOF/LDV (n=88) x SOF/LDV + RBV (n=87).</p> <p><b>DOSE</b> SOF 400mg, LDV 90mg e RBV 600mg para paciente ≤ 60kg, 800mg para paciente com &gt;60kg a ≤80kg e 1000mg ≥ 80kg.</p>
Autores/Referência	Afdhal N. et al., 2014a.	Afdhal N. et al., 2014b.	Kowdley K.V. et al., 2014.	Mizokami M. et al., 2015.
Local de realização do estudo	99 centros clínicos nos EUA e Europa (41% dos pacientes).	64 centros clínicos nos EUA.	58 centros clínicos nos EUA.	19 centros clínicos no Japão.
Tempo de acompanhamento dos pacientes	17 de outubro de 2012 a 17 de maio de 2013.	3 de janeiro a 26 de fevereiro de 2013.	20 de maio a 19 de junho de 2013.	15 de outubro a 13 de dezembro de 2013

continua

		EFICÁCIA			
Principais resultados	<b>DESFECHO</b> taxa de resposta virológica sustentada (RVS) - SOF/LDV por 12 semanas: RVS=99%, n=214 (CI 96-100); - SOF/LDV + RBV por 12 semanas: RVS=97%, n=217 (CI 94-99); - SOF/LDV por 24 semanas: RVS=98%, n=217 (CI 95-99); - SOF/LDV + RBV por 24 semanas: RVS=99%, n=217 (CI 97-100).	<b>DESFECHO</b> taxa de resposta virológica sustentada (RVS) - SOF/LDV por 12 semanas: RVS=94%, n=109 (CI 87-97); - SOF/LDV + RBV por 12 semanas: RVS=96%, n=111 (CI 91-99); - SOF/LDV por 24 semanas: RVS=99%, n=109 (CI 95-100); - SOF/LDV + RBV por 24 semanas: RVS=99%, n=111 (CI 95-100).	<b>DESFECHO</b> taxa de resposta virológica sustentada (RVS) - SOF/LDV por 8 semanas: RVS=94%, n=215 (CI 90-97); - SOF/LDV por 12 semanas: RVS=95%, n=216 (CI 92-98); - SOF/LDV + RBV por 8 sem.: RVS=93%, n=216 (CI 89-96).	<b>DESFECHO</b> taxa de resposta virológica sustentada (RVS) - SOF/LDV não tratados anteriormente: RVS=100%, n=83 e já tratados previamente: RVS=100%, n=88 (CI 98-100); - SOF/LDV + RBV não tratados anteriormente: RVS=95%, n=83 e já tratados previamente: RVS=100%, n=87 (CI 95-100).	
	Potenciais riscos descritos no estudo	10 pacientes descontinuaram o trat. devido aos eventos adversos (4 receberam SOF/LDV 24 sem. e 6 receberam SOF/LDV + RBV 24 sem.) (n=865). 33 pacientes tiveram ev. adversos graves (1 recebeu SOF/LDV 12sem.; 7 receberam SOF/LDV + RBV 12sem.; 18 receberam SOF/LDV 24sem.; 7 receberam SOF/LDV + RBV 24sem.). <u>Eventos adversos comuns:</u> fadiga, dor de cabeça, insônia e náusea. Para os pacientes tratados com RBV, os eventos adversos foram fadiga, insônia, astenia, erupção curtânea, prurido, tosse e anemia.	Nenhum paciente descontinuou o trat. devido aos eventos adversos (n=440). Nenhum paciente tratado por 12 sem. apresentou ev. adversos graves. Entre os tratados por 24 sem., 6% (SOF/LDV) e 3% (SOF/LDV + RBV) apresentaram ev. adversos graves (p=0,36). <u>Eventos adversos comuns:</u> fadiga, dor de cabeça e náusea. Para os pacientes tratados com RBV, os eventos adversos foram fadiga, dor de cabeça, náusea, insônia, irritabilidade, erupção curtânea, prurido, tosse e anemia. <u>Incidência de eventos adversos:</u> 67% SOF/LDV por 12 sem.; 81% SOF/LDV + RBV por 12 sem.; 86% SOF/LDV por 24 sem.; 90% SOF/LDV + RBV por 24 semanas.	Três pacientes descontinuaram o trat. devido aos eventos adversos (um recebeu SOF/LDV+RBV 8 sem. e dois receberam SOF/LDV 12 sem.) (n=647). 10 pacientes tiveram eventos adversos graves. <u>Eventos adversos comuns:</u> fadiga, dor de cabeça e náusea. Para os pacientes tratados com RBV, os eventos adversos foram fadiga, dor de cabeça, náusea, insônia, irritabilidade, erupção curtânea, prurido, tosse e anemia. <u>Incidência de eventos adversos:</u> 67% SOF/LDV por 8 semanas; 69% SOF/LDV por 12 semanas; 76% SOF/LDV + RBV por 8 semanas	Dois pacientes descontinuaram o trat. devido aos eventos adversos (SOF/LDV+RBV não tratados anteriormente) (n=341). Cinco pacientes tiveram eventos adversos graves. <u>Eventos adversos comuns:</u> nasofaringite (gripe), anemia e dor de cabeça. Nasofaringite pode ter ocorrido com mais frequência devido ao estudo ter ocorrido durante o período de inverno no Japão. Para os pacientes tratados com RBV, os eventos adversos foram anemia, prurido, erupção curtânea e náusea. Incidência de eventos adversos: 65% SOF/LDV e 75% SOF/LDV + RBV

**Legenda** PEG-IFN: alfainterferon peguillado; SOF/LDV + RBV = Sofosbuvir e Ledispavir + Ribavirina; RBV: ribavirina; RVS: Resposta Virológica Sustentada. O critério para RVS foi a não detecção do vírus na corrente sanguínea 12 semanas após o fim do tratamento completo<sup>12-15</sup>. Conflito de interesses: Todos os quatro estudos foram patrocinados pela fabricante do medicamento (coleta de dados, monitoramento da condução do estudo e análise estatística).

## PANORAMA DA TECNOLOGIA

## QUADRO 2 - Pontos fortes e fracos da tecnologia

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- O medicamento é uma combinação de dois princípios ativos: sofosbuvir e ledipasvir em um único comprimido, administrado uma vez ao dia.<sup>4,5</sup></li> <li>- Taxa de “cura virológica” de 99 a 100% (tratamento de 12 semanas) e 98% (tratamento de 24 semanas), em pacientes com HCV Genótipo 1, com ou sem cirrose, não tratados anteriormente.<sup>12,15</sup></li> <li>- Taxa de “cura virológica” de 94 a 100% (tratamento de 12 semanas) e 99% (tratamento de 24 semanas), em pacientes com HCV Genótipo 1, com ou sem cirrose, já tratados anteriormente.<sup>13,15</sup></li> <li>- Estudos clínicos Fase 3 com grande quantidade de pacientes, randomizados e multicêntricos.<sup>12-15</sup></li> <li>- Apesar das bulas vigentes do medicamento indicar o uso por 12 semanas, há evidências recentes demonstrando eficácia de 94% em 8 semanas, em pacientes com HCV genótipo 1, sem cirrose, não tratados anteriormente, sendo que os medicamentos para hepatite C mais recentes são utilizados por 12 semanas.<sup>5,14</sup></li> <li>- O uso de ribavirina associado a SOF/LDV não demonstrou melhor eficácia que somente SOF/LDV e além disso, esteve associado a mais eventos adversos.<sup>12-15</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O medicamento não é recomendado para pacientes com doença renal grave ou em diálise.<sup>5</sup></li> <li>- Estudos clínicos fase 3 são abertos e sem comparador.<sup>12-15</sup></li> <li>- Pacientes tratados por 24 semanas apresentaram mais eventos adversos graves que aqueles tratados por 12 semanas.<sup>12</sup></li> <li>- O uso de Sofosbuvir não pode ser associado a outros antivirais em pacientes em uso de amiodarona. Neste caso, pode ocorrer uma bradicardia sintomática grave.<sup>5,9</sup></li> <li>- Os medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir foram recentemente incorporados no SUS para o tratamento da Hepatite C crônica C genótipos 1 (subtipos 1a e 1b), 2, 3 e 4 em pacientes com fibrose avançada (Metavir F3 ou F4) e coinfectados pelo HIV-1 independentemente do grau de fibrose.<sup>19</sup></li> <li>- Há outros medicamentos antivirais para o tratamento de HCV em desenvolvimento Fase 3.<sup>16</sup></li> <li>- Apesar de ser o genótipo 1 o mais comum, o genótipo 3 é o segundo mais prevalente e com quadro de resposta menos favorável. Porém, SOF/LDV não tem indicação para o genótipo 3.<sup>19</sup></li> <li>- Vacinas contra o HCV estão em fase de desenvolvimento.<sup>3,16</sup></li> </ul>

Fonte: Elaboração própria.

## REFERÊNCIAS

- 1 CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **Common Drug Review: Ledipasvir/Sofosbuvir**. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/ledipasvir-sofosbuvir-4>>. Acesso em: 22 mar. 2015.
- 2 NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH. Horizon scanning research & intelligence centre. **Sofosbuvir with ledipasvir for hepatitis C, genotype 1**. Birmingham: University of Birmingham, 2013. Disponível em: <<http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/sofosbuvir-with-ledipasvir-for-hepatitis-c-genotype-1/>>. Acesso em: 22 jul. 2015.
- 3 THOMSON REUTERS CORTELLIS. **Site**. Disponível em: <<https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com/ngg/login.do>>. Acesso em: 22 jun. 2015.
- 4 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **EPAR summary for public: Harvoni**. London: EMA, 2015. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu>>. Acesso em: 22 maio 2015.
- 5 GILEAD SCIENCES. **Full prescription information: Harvoni**. 2015. Disponível em: <<http://www.primedicin.com.br/wp-content/uploads/2014/10/Bula-Harvoni-Primedicin.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2015.
- 6 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C. Media Centre. **Fact sheet**, Genebra, n. 164, 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em: 15 jun. 2015.
- 7 SHARMA, N.; SHERKER, A. H. Epidemiology, risk factors, and natural history of chronic hepatitis C. In: SHETTY, K.; WU, G. Y. (Ed.) **Clinical Gastroenterology: chronic viral hepatitis**. New York: Humana Press, 2009. p. 33-70.
- 8 BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Hepatites virais: evolução das ações**. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/2013/54919>>. Acesso em: 15 jul. 2015.
- 9 UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (harvoni) or sovaldi in combination with another direct acting antiviral drug**. Silver spring, 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>>. Acesso em: 15 jun. 2015.
- 10 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use**. London, 2014. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf)>. Acesso em: 18 jul. 2015.
- 11 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Pesquisa Clínica, Medicamentos**. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em: 15 jul. 2015.
- 12 AFDHAL, N. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, London, v. 370, n. 20, p. 1889-1898, 2014a.

- 13 AFDHAL, N. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, London, v. 370, n. 16, p. 1483-1493, 2014b.
- 14 KOWDLEY, K. V. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 370, n. 20, p. 1879-1888, 2014.
- 15 MIZOKAMI, M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 15, n. 6, p. 645-653, 2015.
- 16 CLINICAL TRIALS. **Find studies:** "ledipasvir" AND "sofosbuvir". Bethesda, 2015. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%22ledipasvir%22+AND+%22sofosbuvir%22&pg=1>>. Acesso em: 18 jun. 2015.
- 17 UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Reporting serious problems to FDA**. Silver Spring, 2014. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/default.htm>>. Acesso em: 18 jul. 2015.
- 18 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos**. Brasília: Editora MS, 2010.
- 19 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias para o SUS. Brasília, 2015. **Relatório de recomendação da CONITEC:** Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. Brasília, 2015. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_Antivirais\\_HCV\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antivirais_HCV_CP.pdf)>. Acesso em: 15 maio 2015.



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)