

Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no  
tratamento da hepatite crônica tipo C e  
coinfecções

Nº xxx  
Abril/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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 .....	2
2.	A DOENÇA .....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	7
3.	A TECNOLOGIA .....	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	15
4.1.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS .....	15
4.2.	COMPARAÇÃO INDIRETA .....	20
4.3.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	21
4.4.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	39
4.5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	41
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	45
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	46
7.	REFERÊNCIAS.....	48
	APÊNDICE A.....	60
	APÊNDICE B.....	62
	APÊNDICE C .....	64
	APÊNDICE D.....	106



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Trata-se de relatório de avaliação dos medicamentos antivirais sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir para o tratamento de hepatite C.

**Indicação:** Tratamento de infecção pelo vírus da hepatite C genótipos 1 (subtipos 1a e 1b), 2, 3 e 4 em pacientes com fibrose (Metavir F3 ou F4), incluindo indivíduos coinfectados pelo HIV-1.

**Demandantes:** Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – DDAHV/SVS/MS

**Contexto:** O tratamento da hepatite C passa por grandes modificações à medida que se desenvolvem e se disponibilizam novos agentes antivirais que podem compor tratamentos totalmente orais com eficácia e segurança superiores aos esquemas baseados em interferonas. Tais esquemas, além de apresentar eficácia abaixo de 70% de resposta virológica sustentada – RVS (desfecho usado nos estudos com a hepatite C, reflete a negativação sanguínea do vírus na 12ª semana após o fim do tratamento), para a terapia tripla (alfaPEGinterferona + ribavirina + inibidor de protease), e inferior a 60% na terapia dupla (alfaPEGinterferona + ribavirina). Porém, esses resultados são abalados em cenários reais devido às altas taxas de abandono motivadas por eventos adversos e pela complexidade e duração dos tratamentos. A falha de mais de 30% dos tratamentos vem contribuindo no mundo todo e também no Brasil para a manutenção de uma população que mesmo recebendo tratamento continua com a doença em evolução, transmitindo o vírus HCV e produzindo novos casos. Nesse contexto, novos tratamentos mais eficazes e seguros são esperados pela comunidade científica, pelos governos e pelos pacientes. Face à recente autorização do registro no Brasil pela ANVISA de novos agentes antivirais de ação direta, a Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS propõe a reformulação do protocolo de tratamento da hepatite C de modo a, 1) excluir os inibidores de protease: boceprevir e telaprevir, incorporados em 2013 em associação com peginterferona e ribavirina para os pacientes monoinfectados pelo genotipo 1 e 2) incluir três novos antivirais de ação direta (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir) que em associação serão usados para o tratamento de indivíduos com fibrose avançada ou cirrose compensada, monoinfectados pelos genótipos 1 a 4 ou coinfectados por esses genótipos e o HIV-1, bem como pessoas com manifestações extra-hepáticas da doença. Este relatório foi elaborado de forma conjunta pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde/SCTIE e Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS como resposta à demanda de incorporação desses medicamentos protocolada na CONITEC devendo ser revisto caso surjam novas evidências não consideradas neste trabalho.

**Pergunta:** O uso dos agentes antivirais de ação direta sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir é eficaz e seguro em adultos com hepatite viral C?

**Evidências científicas:** Em função da grande produção de conhecimento a respeito dos antivirais de ação direta, realizou-se uma revisão sistemática a fim de abranger todo o universo de medicamentos que poderiam potencialmente ser comparados no tratamento dessa doença. A análise dos estudos recuperados revelou um quantitativo de cerca de 25 medicamentos diferentes que compõem tratamentos totalmente orais ou em associação com alfaPEGinterferona e ribavirina. Em variadas situações, a eficácia (avaliada pela taxa de RVS), desses novos medicamentos, quando usados em associação, varia entre 80 e 100% para



esquemas de tratamento de 12 a 24 semanas. Alguns estudos demonstraram eficácia superior a 80% nas taxas de RVS também em pacientes com cirrose e previamente tratados, sabidamente os grupos que apresentam os piores resultados com os esquemas com interferonas. Além do tratamento em menor tempo, (12 a 24 semanas para os novos tratamentos contra até 72 semanas nos esquemas com interferonas) as associações com os novos agentes requerem a utilização de dois comprimidos orais por dia e apresentam um melhor perfil de segurança quando comparados ao uso da alfapeginterferona e dos inibidores de protease boceprevir e telaprevir. Os estudos localizados estudos não relatavam sobre a redução ou regressão do comprometimento da função hepática, necessidade de transplantes ou morte.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Para o horizonte temporal de um ano, calculou-se o impacto orçamentário com o tratamento de 15.000 indivíduos infectados por diferentes genótipos, tratados e não tratados previamente conforme preconiza o novo protocolo de hepatite C proposto pela SVS. Os custos dos medicamentos atuais e propostos foram extraídos de bases de dados de registros de compras federais e das propostas dos fabricantes. O resultado variou entre variou de R\$ 578 milhões a R\$ 671 milhões, aproximadamente, por ano.

**Recomendação da CONITEC:** Pelo exposto, e apesar das limitações metodológicas das evidências científicas analisadas, os membros da CONITEC, em sua 35ª reunião ordinária, considerando as melhores taxas de RVS obtidas com os novos agentes, o balanço favorável de riscos e benefícios e os custos associados aos tratamentos propostos, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS dos medicamentos daclatasvir, sofosbuvir e simeprevir para o tratamento da hepatite viral C. A matéria será enviada à Consulta Pública para que receba as contribuições da sociedade, retornando em seguida ao plenário da Conitec para a recomendação final.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

#### Epidemiologia

As hepatites virais constituem uma das maiores causas de transplantes hepáticos no mundo – com destaque para a hepatite C (HCV), um agravo que hoje afeta mais de 185 milhões de pessoas em todos os continentes [1]. Inicialmente diagnosticada como hepatite não-A não-B, a hepatite C foi denominada apenas em 1989, com a identificação de seu agente etiológico [2]. Desde então, a infecção pelo HCV adquiriu especial relevância entre as causas de doença hepática [3], particularmente entre pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em terapia antirretroviral [4].

A hepatite C apresenta elevado impacto na saúde pública global [5]. A agressão hepatocelular causada pelo vírus C leva a fibrose hepática, cirrose e hepatocarcinoma celular (CHC). Nas fases avançadas, pode levar ao óbito [6]. Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus e que entre 60% e 70% dos portadores desenvolverão doença hepática crônica, necessitando de assistência à saúde especializada e de alta complexidade [1]. Adicionalmente, estima-se que a hepatite C seja responsável por aproximadamente 350.000 mortes por ano [1].

Em recente análise da série histórica brasileira realizada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), observou-se que o HCV acomete de forma desigual os indivíduos com mais de 40 anos de idade [7,8]. Segundo a análise, estima-se que existam no Brasil entre 1,4 e 1,7 milhões de portadores de hepatite C – número significativamente inferior às estimativas da Organização Mundial da Saúde [5,9]. Grande parte dos portadores de hepatite C desconhece o diagnóstico e o tratamento da doença, assim como poucos sabem como ocorreu a transmissão. No Brasil, aproximadamente 10.000 casos são notificados a cada ano [10]. Nesse contexto, um estudo de prevalência das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C, de base populacional, nas capitais brasileiras encontrou as seguintes prevalências de anti-HCV: 2,1% na Região Norte, 0,7% no Nordeste, 1,3% no Centro-Oeste, 1,3% no Sudeste; 1,2% na Região Sul e 0,8% no Distrito Federal. Os fatores de risco mais relevantes encontrados na população de 13 a 69 anos foram o uso de drogas injetáveis e o uso de droga inalada [11]. Atualmente 86% dos casos notificados de hepatite C concentram-se nas regiões Sul e Sudeste [10].





## **Etiologia**

O HCV é um vírus da família Flaviviridae, cuja transmissão ocorre fundamentalmente por via parenteral [6]. O risco para infecção pelo HCV está aumentado em algumas populações: indivíduos que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1993, usuários de drogas ilícitas intravenosas ou usuários de cocaína inalada, pessoas que compartilham seringas e agulhas [12,13], pessoas com tatuagem, *piercing* ou que apresentam outras formas de exposição percutânea (como atendentes de consultórios odontológicos, podólogos, manicures, entre outros, que não obedecem às normas de biossegurança) [14,15].

Já a transmissão sexual da hepatite C é pouco frequente, mas ainda muito debatida. Ela ocorre preferencialmente em indivíduos com múltiplos parceiros e com prática sexual de risco, sem uso de preservativo [16]. Como em outras doenças de transmissão sexual, a presença de uma comorbidade, como o HIV, é um importante facilitador de transmissão [17]. Há também a possibilidade de transmissão vertical, em menor parcela dos casos [18].

## **Manifestações clínicas**

A história natural da infecção pelo HCV é marcada por uma evolução silenciosa: muitas vezes a doença é diagnosticada décadas depois da infecção. Os sinais e sintomas são comuns às demais doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam manifestar-se apenas em fases mais avançadas da doença [6]. De modo geral, quando aguda, a hepatite C apresenta evolução subclínica: cerca de 80% dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. A minoria dos pacientes eventualmente apresenta icterícia (< 10%), ao passo que não mais do que 20% apresentam sintomas inespecíficos mais intensos como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal [19,20].

A fase aguda da hepatite C pode durar até 6 meses, mas a resolução costuma acontecer até a 12ª semana. Caracteriza-se pela elevação das aminotransferases séricas, principalmente ALT<sup>i</sup>, associada ou não a período prodrômico, caracterizado por náuseas, vômitos, fadiga, febre baixa e cefaleia. Posteriormente podem aparecer outras manifestações clínicas como dor abdominal, icterícia, prurido, colúria, acolia e artralgias, associadas ao aparecimento de HCV-RNA [6]. O clareamento viral espontâneo após a infecção aguda pelo HCV ocorre em 25% a 50% dos casos. Alguns fatores do hospedeiro estão associados ao clareamento viral espontâneo: idade abaixo de 40 anos; sexo feminino; aparecimento de icterícia; e fatores genéticos como polimorfismo da interleucina-28B (IL28B) [21–23].

---

<sup>i</sup> ALT – alanina aminotransferase.



Assim, habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Os níveis séricos de ALT apresentam elevações intermitentes em 60% a 70% daqueles que têm infecção crônica [6,24]. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença evolui durante décadas sem diagnóstico: em geral, o diagnóstico específico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue [23,25]. Nos casos mais graves, ocorre progressão para cirrose e descompensação hepática, caracterizada por alterações sistêmicas e hipertensão portal – cursando com ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática [26].

Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60% a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose e 1% a 5% dos pacientes desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC) [27]. Vários fatores parecem influenciar fortemente a progressão da fibrose: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo; coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) ou HIV; imunossupressão; esteatose hepática; resistência insulínica; e atividade necroinflamatória na primeira biópsia hepática [28]. O risco de evolução para cirrose, descompensação e CHC é também influenciado por alguns desses fatores [22].

A maioria dos estudos sugere que a cirrose hepática ocorre em 20% dos pacientes com hepatite C crônica, ao longo de um período de 20 a 30 anos [29]. A evolução fatal geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica, como insuficiência hepatocelular e complicações referentes ao desenvolvimento de hipertensão portal – varizes esofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática –, além de trombocitopenia e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular [3,5]. A insuficiência hepática pode resultar da súbita destruição hepática ou da agressão progressiva aos hepatócitos. Esta degeneração cursa com alterações na arquitetura do fígado e prejuízo da vascularização e da síntese proteica, resultando em cirrose hepática [26,30,31]. Para a definição de grau de acometimento hepático, os exames a serem utilizados são: biópsia hepática (padrão-ouro e preferencialmente guiada por exame de imagem), ou, quando considerada clinicamente a inviabilidade de realização desta, métodos não invasivos, como a elastografia hepática ou índices da relação de aminotransferases e plaquetas, como o *AST to Platelet Ratio Index* – APRI ou o *Fibrosis-4* – FIB4.



## 2.2. Tratamento recomendado

O objetivo principal do tratamento é a erradicação do vírus. Tal objetivo, a partir de inferências e das condições clínicas do paciente, poderá indiretamente se relacionar ao aumento da expectativa e a qualidade de vida, diminuir a incidência de complicações da doença hepática crônica (ex: cirrose, carcinoma hepatocelular) e reduzir a transmissão do HCV [22]. O desfecho usado nos estudos é a resposta virológica sustentada (RVS), indicada pela indetectabilidade do HCV-RNA em 24 semanas (em esquemas com interferon) ou 12 semanas (em esquemas sem interferon) após o tratamento. Na eventualidade de resposta inapropriada ao tratamento, o paciente deve ser acompanhado com vistas a redução de complicações como a insuficiência hepática.

Antes do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) vigente, o tratamento da hepatite C baseava-se no uso de interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) [32]. Após revisão, disponibilizou-se a adição dos inibidores de protease de primeira geração (boceprevir e telaprevir) para pacientes infectados pelo genótipo 1 do vírus [33]. Entretanto, apesar dos avanços terapêuticos e do longo tempo de experiência com estes tratamentos, os resultados podem ainda não ser considerados satisfatórios por variados fatores [21,34]:

- I. Uso de medicamento injetável;
- II. Longo tempo de terapia (24 a 48 semanas);
- III. Baixo índice de cura (<60%);
- IV. Efeitos adversos importantes, com necessidade de tratamento específico (ex: alfaepoetina, filgrastima);
- V. Impossibilidade de tratar paciente com insuficiência hepática Child-Pugh B ou C (fase de pré-transplante, doença hepática avançada).

Por sua vez, o tratamento da infecção pelo genótipo 1 no regime de terapia tripla (adição de telaprevir ou boceprevir) conforme determinado pelo atual PCDT, apresenta dificuldades adicionais como:

- I. Necessidade de ingestão de grande número de comprimidos (10 a 16 comprimidos/dia) associados à injeção semanal;
- II. Dificuldade no tratamento do paciente portador de coinfeção HCV/HIV.



Diante de evidências de novas terapias disponíveis, o Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais (DDAHV) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde iniciou a reformulação da assistência à hepatite C no Sistema Único de Saúde (SUS), com apoio decisivo do Comitê Técnico Assessor (CTA). Como forma estratégica de acesso, nesse momento, houve a priorização da terapia com os novos agentes antivirais de ação direta para os pacientes com fibrose hepática mais severa (METAVIR F3 ou F4) e que não tenham sido tratados anteriormente com tais agentes (ex: sofosbuvir, simeprevir ou daclatasvir). Adicionalmente, alguns subgrupos foram eleitos como indicação imediata de terapia independentemente do critério de fibrose avançada: coinfeção com o HIV; manifestações extrahepáticas severas; crioglobulinemia; glomerulonefrite; poliarterite nodosa; sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática; insuficiência hepática; pré e pós-transplante hepático. Paralelamente, existe um subgrupo no qual essa terapia é contraindicada, sendo indivíduos com: consumo atual de álcool ou drogas; cardiopatia grave; disfunção tireoidiana não controlada; distúrbios psiquiátricos não tratados; neoplasia recente; insuficiência hepática; antecedente de transplante que não seja de fígado; distúrbios hematológicos (anemia, leucopenia, plaquetopenia) ou doença autoimune.

Atualmente, dentre os novos antivirais de ação direta proposta para o tratamento da hepatite C, estão disponíveis no mercado brasileiro com aprovação da Anvisa: sofosbuvir, um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV; simeprevir, um inibidor de protease de segunda geração; daclatasvir, um inibidor da NS5A e a combinação de alvos virais ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir [21,35,36]. Ressalta-se que, em função dos avanços da assistência à hepatite C – e de questões relacionadas à segurança, posologia, custo, abrangência de pacientes tratados e efetividade –, a incorporação destes novos tratamentos para a hepatite C implica a exclusão dos inibidores de protease boceprevir e telaprevir incorporados ao SUS em 2012.



### 3. A TECNOLOGIA

#### Simeprevir

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Simeprevir

**Nome comercial:** Olysio®

**Fabricante:** Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. ®

**Indicação aprovada na Anvisa:** Simeprevir (sódico) associado a outros medicamentos é indicado para o tratamento da hepatite C crônica em adultos. **Em associação à alfapeginterferona e ribavirina** está registrado para as seguintes indicações: **1.** Adultos com infecção por HCV genótipo 1 virgens de tratamento. **2.** Adultos com infecção por HCV genótipo 1 que falharam ao tratamento anterior para HCV baseado em interferona foi alfapeginterferona 2a/ribavirina ou alfapeginterferona 2b/ribavirina. **3.** Adultos com infecção por HCV genótipo 1 e coinfeção por HIV-1. **4.** adultos com infecção por HCV genótipo 4 (virgens ou com tratamento prévio). **Em associação com sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia)** em pacientes infectados pelo HCV genótipo 1, com resposta nula anterior e pacientes virgens de tratamento [37].

**Indicação proposta pelo demandante:** simeprevir (150 mg, uma vez ao dia) em associação a sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia) para tratamento de hepatite C em monoinfectados pelo genótipo 1a virgens de tratamento (Metavir F3-F4) ou falhos de tratamentos prévios com alfapeginterferona e ribavirina (Metavir F3-F4).

**Apresentação:** Cápsulas duras de 150 mg de simeprevir em blíster com 28 cápsulas.

**Posologia e Forma de Administração:** A dose recomendada de simeprevir sódico é 150 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas, administrada com a refeição. O esquema de administração em associação a sofosbuvir é o seguinte: 12 semanas de simeprevir+ sofosbuvir (com ou sem ribavirina) [37].

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação
Blíster com 28 cápsulas duras de 150 mg de simeprevir	US\$ 1.000,00

**Contraindicações:** Em associação com ribavirina não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento (categoria X da ribavirina). Não se



sabe se o simeprevir ou seus metabólitos são excretados no leite humano. A segurança e a eficácia de simeprevir para o tratamento da infecção por HCV em pacientes coinfectados com HBV não foram estudadas. A segurança e a eficácia de simeprevir não foram estabelecidas em pacientes submetidos a transplante de órgãos. A segurança e a eficácia não foram estudadas em pacientes que falharam ao tratamento anterior com simeprevir ou com outros antivirais de ação direta contra o HCV. Os dados clínicos não são suficientes para sustentar o uso em pacientes com os genótipos 2, 3, 5 ou 6 do HCV [37].

**Precauções:** Só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial (categoria B). As mulheres em idade reprodutiva devem usar métodos contraceptivos eficazes. Pacientes infectados por HCV genótipo 1a com polimorfismo Q80K na NS3 podem apresentar redução da eficácia antiviral do tratamento combinado de simeprevir com peginterferona e ribavirina. Usar medidas de proteção solar durante o tratamento com simeprevir. Evitar exposição excessiva ao sol e o uso de equipamentos de bronzamento durante o tratamento [37].

**Eventos adversos:** Em associação a alfapecinterferona e ribavirina: **1.** Distúrbios gastrintestinais: constipação (0,3% dos pacientes, N=781); **2.** Distúrbios hepatobiliares: aumento da bilirrubina no sangue (5,4%); **3.** Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: *rash* (7,6%), prurido (3,1%), reação de fotossensibilidade (0,8%); **4.** Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia (1,4%) [37].

## Sofosbuvir

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Sofosbuvir

**Nome comercial:** Sovaldi<sup>®</sup>

**Fabricante:** Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.<sup>®</sup>

**Indicação aprovada na Anvisa:** Indicado para o tratamento de infecções de hepatite C crônica como um componente da combinação do regime de tratamento antiviral. A eficácia do sofosbuvir foi estabelecida em pacientes com infecção pelos genótipos 1, 2 ou 3 do HCV, incluindo aqueles com coinfecção HCV/HIV-1. **Em monoinfectados:** na infecção pelo genótipo 1 apenas em adultos sem tratamento anterior (em associação com alfapecinterferona ou ribavirina) e pelos genótipos 2 e 3, adultos sem tratamento anterior, adultos intolerantes, não elegíveis ou que não desejavam receber interferona e adultos previamente tratados (em



associação alfapecuinterferon e/ou ribavirina). **Em Pacientes coinfectados com HCV e HIV-1:** infectados pelos genótipos 2 e 3 virgens de tratamento ou que já haviam realizado algum tratamento e pacientes com genótipo 1 virgens de tratamento [38].

**Indicação proposta pelo demandante:** Indivíduos com fibrose Metavir F3-F4 nas seguintes condições: **1. Monoinfectados virgens de tratamento:** **A.** pacientes portadores de genótipo subtipo 1a em associação com simeprevir (150 mg por dia), em, ou daclatasvir (60 mg dia). **B.** portadores de genótipo 2 com ou sem cirrose em associação com ribavirina. **C.** portadores do genótipo 3 com ou sem cirrose em associação com daclatasvir (60 mg por dia) e apenas para portadores de cirrose em associação ribavirina. **2. Monoinfectados com tratamento prévio:** **A.** pacientes portadores de genótipo subtipo 1a, com ou sem cirrose, em associação com simeprevir (150 mg por dia) (falhos de tratamento prévio com alfapecuinterferona e ribavirina) ou em associação com daclatasvir (60 mg dia) em pacientes falhos de terapia prévia com telaprevir ou boceprevir. **B.** portadores de genótipo subtipo 1b em associação a daclatasvir (60 mg or dia). **C.** portadores do genótipo 2, com cirrose ou sem cirrose, em associação ribavirina. **D.** portadores do genótipo 3 em associação com daclatasvir. Nos portadores de cirrose pode ser usado em associação a ribavirina. **Coinfectados HIV-1/HCV:** **A.** portadores de genótipo 1 em associação com daclatasvir. **B.** portadores do genótipo 2 e virgens de tratamento em associação com ribavirina. **C.** portadores do genótipo 3 em associação com ribavirina.

**Apresentação:** frascos contendo 28 comprimidos revestidos. Cada comprimido contém 400 mg de sofosbuvir.

**Posologia e Forma de Administração:** A dose recomendada de sofosbuvir é de um comprimido de 400 mg, administrado por via oral, uma vez ao dia com ou sem alimentos. O tempo de tratamento depende do genótipo e das associações empregadas [38].

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação
Frasco com 28 comprimidos revestidos de 400 mg de sofosbuvir	US\$ 2.500,00

**Contraindicações:** O tratamento combinado de sofosbuvir com a ribavirina ou com o alfapecuinterferona/ribavirina é contraindicado para mulheres que estão grávidas ou que possam engravidar e para homens cuja parceiras estão grávidas por causa dos riscos de defeitos congênitos e morte fetal associados com a ribavirina [38].



**Precauções:** Quando sofosbuvir é utilizado em combinação com a ribavirina ou o alfapecuinterferona/ribavirina, as mulheres com potencial para engravidar e seus parceiros devem utilizar duas formas de contracepção efetiva durante o tratamento e por pelo menos 6 meses após ele ter sido finalizado. Durante este período, devem-se realizar rotineiramente testes de gravidez mensais. Não existem dados de efetividade dos contraceptivos hormonais sistêmicos em mulheres utilizando sofosbuvir, portanto, devem-se utilizar dois métodos não hormonais de contracepção durante o tratamento com sofosbuvir e ribavirina concomitantemente. Gravidez (Categoria B): não há estudos adequados e bem controlados com sofosbuvir em mulheres grávidas. Não se sabe se o sofosbuvir e seus metabólitos estão presentes no leite humano materno. Rifampicina e erva-de-São-João não devem ser utilizadas com sofosbuvir. A segurança e a eficácia em crianças menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para os pacientes com cirrose descompensada ou para os pacientes após o transplante de fígado [38].

**Eventos adversos:** Os eventos adversos mais comuns ( $\geq 20\%$ ) para a terapia combinada de sofosbuvir + ribavirina foram fadiga e cefaleia. Os eventos adversos mais comuns ( $\geq 20\%$ ) para a terapia combinada de sofosbuvir + alfapecuinterferona + ribavirina foram a fadiga, cefaleia, náusea, insônia e anemia. As seguintes reações adversas ocorreram em  $<1\%$  dos pacientes recebendo sofosbuvir em um regime combinado em qualquer um dos estudos. Estes eventos foram incluídos devido à sua gravidade ou pela avaliação de uma potencial relação causal: *Efeitos Hematológicos:* pancitopenia (em particular em pacientes recebendo a alfapecuinterferona). *Distúrbios Psiquiátricos:* depressão grave (em particular em pacientes com histórico preexistente de doenças psiquiátricas), incluindo ideação suicida e suicídio [38].

## **Daclatasvir**

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** daclatasvir

**Nome comercial:** Daklinza®

**Fabricante:** Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. ®

**Indicação aprovada na Anvisa:** é indicado em combinação com outros agentes para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C HCV-1 em adultos com doença hepática compensada (incluindo cirrose): **1. Em combinação com alfapecuinterferona/ribavirina:** Pacientes infectados por HCV de Genótipo 1 com ou sem





tratamento prévio com PEG-IFN/RBV; Pacientes infectados por HCV de Genótipo 4 virgens de tratamento. **2. Em combinação com sofosbuvir:** Pacientes infectados por HCV de Genótipo 1 virgens de tratamento; pacientes infectados por HCV de Genótipo 1 e que falharam à tratamento prévio com inibidor de protease; pacientes infectados por HCV de Genótipo 2 sem tratamento prévio; pacientes infectados por HCV de Genótipo 3 com ou sem tratamento prévio [39].

**Indicação proposta pelo demandante:** Indivíduos com fibrose Metavir F3-F4 nas seguintes condições: **1. Mono infectados sem tratamento prévio:** **A.** pacientes com genótipo subtipo 1a em associação com sofosbuvir. **B.** Pacientes com genótipo 1b em associação com PEG-IFN/RBV. **C.** Pacientes com genótipo 3 sem cirrose em associação com sofosbuvir. **D.** Pacientes com genótipo 4 em associação com PEG-IFN/RBV. **2. Mono infectados previamente tratados:** **A.** em associação com sofosbuvir, pacientes com genótipo 1a e falha à terapia prévia com telaprevir ou boceprevir. **B.** Pacientes com genótipo 1b em associação a sofosbuvir. **C.** Pacientes com genótipo 3 em associação com sofosbuvir. **Coinfectados HIV-1/HCV:** em associação com sofosbuvir nos pacientes com genótipo 1a e previamente tratados.

**Apresentação:** comprimidos revestidos contendo 60 mg de daclatasvir em embalagem com 28 comprimidos.

**Posologia e Forma de Administração:** A posologia recomendada de daclatasvir é de 60 mg uma vez ao dia administrado via oral com ou sem alimentos. **Tratamento:** **A.** Genótipo 1 ou 4 daclastavir, alfa peginterferona e ribavirina: 24 semanas de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfa peginterferona e ribavirina; **B.** Genótipo 1, virgem de tratamento daclatasvir e sofosbuvir 12 semanas. **C.** Genótipo 1, falhado em terapia anterior com inibidor de protease daclatasvir e sofosbuvir 24 semanas. **D.** Genótipo 2, virgem de tratamento daclatasvir e sofosbuvir 24 semanas. **E.** Genótipo 3, virgem de tratamento ou previamente tratado daclatsvir e sofosbuvir 12 or 24 semanas [39].

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação
Embalagem com 28 comprimidos revestidos de 60 mg de daclatasvir	US\$ 866,67

**Contraindicações:** é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade demonstrada anteriormente a daclatasvir ou qualquer componente do produto. É contraindicado quando combinado com medicamentos que induzem de forma potente a



CYP3A4 e, consequentemente, possam provocar menor exposição e perda de eficácia de daclatasvir [39].

**Precauções:** não deve ser administrado como monoterapia. Foi observada bradicardia severa em pacientes que receberam amiodarona com daclatasvir e sofosbuvir. É recomendado monitoramento rigoroso quando amiodarona é administrada com daclatasvir + sofosbuvir. A ribavirina pode causar defeitos congênitos ou morte do feto exposto e estudos em animais mostraram que os interferons possuem efeitos abortivos. É necessário ter extremo cuidado para evitar a gravidez em pacientes e em parceiras de pacientes do sexo masculino. A terapia com ribavirina não deve ser iniciada se um exame de gravidez negativo não tiver sido obtido imediatamente antes do início da terapia. Não há dados sobre o uso de daclatasvir em gestantes. Daclatasvir não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não estejam usando método contraceptivo. O uso de método contraceptivo eficaz deve ser mantido por 5 semanas após o final da terapia com daclatasvir (Categoria de risco na gravidez: C). Não se sabe se daclatasvir é excretado no leite humano. A segurança e eficácia de daclatasvir não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. A segurança e a eficácia de daclatasvir no tratamento da infecção crônica por HCV não foram estabelecidas em pacientes nos períodos pré, peri ou pós-transplante hepático ou pacientes com transplante de qualquer outro órgão. A segurança e a eficácia de daclatasvir no tratamento da infecção crônica por HCV não foram estabelecidas em pacientes coinfectados por HIV ou HBV [39].

**Eventos adversos:** As reações adversas com severidade de no mínimo grau 3 reportadas com maior frequência (frequência de 1% ou maior) entre os pacientes tratados com daclatasvir foram neutropenia, anemia e linfopenia. Outras de grau moderado ( em associação com alfapeguinterferona e ribavirina) foram infecções e infestações: influenza, herpes oral, sinusite, nasofaringite; distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia; distúrbios do metabolismo e nutrição: apetite reduzido; distúrbios psiquiátricos: insônia, depressão, ansiedade, humor deprimido, humor alterado, distúrbios do sono, labilidade emocional, falta de emoção, variações de humor, diminuição da libido [39].



## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

**Demandante:** Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – DDAHV/SVS/MS

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS por meio do Memorando nº 597/2014/GAB/SVS/MS, o qual encaminhou documentou com informações técnicas a fim de respaldar a exclusão dos medicamentos boceprevir e telaprevir e inclusão de três novos agentes antivirais para o tratamento da hepatite C no SUS: sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir. Todavia, após análise do material encaminhado e, considerando o cenário de inovação com ampla disponibilidade de novos agentes antivirais estudados, observou-se a necessidade de se realizar uma busca pelas evidências de eficácia e segurança por métodos reprodutíveis e com a inclusão não apenas dos três agentes propostos, mas também a combinação de ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir (já aprovada pela Anvisa) e demais agentes antivirais de ação direta com potencial inclusão na prática clínica do tratamento da hepatite C em um horizonte temporal curto (1 a 2 anos). Da mesma forma, considerando a limitação das evidências disponíveis, observou-se a necessidade de se avaliar a possibilidade de comparar as estratégias de tratamentos por meio de métodos de comparação indireta. Os documentos encaminhados pelo DDAHV/SVS/MS, assim como as buscas e análises complementares realizadas pelo DGITS/SCITE/MS, embasam as informações descritas neste relatório.

### 4.1. Busca por evidências

As indicações de tratamentos incluídas no material encaminhado foram baseados em buscas por diretrizes clínicas baseadas em evidências. Sendo as indicações baseadas prioritariamente em duas diretrizes clínicas: a diretriz da *American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD* [21] e a diretriz da *European Association for the Study of the Liver – EASL* [22]. Dessa forma, adotando o domínio de rigor metodológico do Instrumento AGREE II, o texto completo destas diretrizes foi obtido e avaliado, de forma independente e pareada (Apêndice A). Ao fim, obtendo um escore de 53% e 32%, respectivamente para a diretriz da AASLD e para a diretriz EASL, chegou-se à conclusão de que as diretrizes não apresentavam a transparência suficiente para o suporte completo das recomendações, sendo necessário realizar uma busca complementar pelas evidências por métodos mais robustos.



Para a busca de evidências, adotou-se uma estratégia prioritariamente sensível, de modo a buscar o máximo de informação disponível. Sendo uma pergunta no campo de terapia, o delineamento primário priorizado foi o ensaio clínico. Com base nos critérios de uma população pouco restrita, foi elaborada a pergunta estruturada descrita no Quadro 1. Tal pergunta orientou a construção das estratégias de busca, assim como os critérios de seleção.

**QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS (PICO).**

<b>População</b>	Adultos com hepatite viral C
<b>Intervenção</b>	Simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir ou demais agentes antivirais de ação direta em monoterapia ou combinados
<b>Comparação</b>	Sem restrição
<b>Desfechos</b>	Resposta virológica sustentada (RVS), eventos adversos.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisão sistemática de ensaios clínicos

**Pergunta:** O uso dos agentes antivirais de ação direta simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir é eficaz e seguro em adultos com hepatite viral C?

Inicialmente, realizou-se uma busca preferencial por revisões sistemáticas, seguindo as diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde [13]. Para tanto, além da base de dados abrangente MEDLINE, foram consultadas fontes especializadas na divulgação desse tipo de estudo (*Cochrane Library* e o *Centre for Reviews and Dissemination*). A partir da pergunta estruturada (Quadro 1), dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca e recuperados os resultados descritos no Quadro 2.

Assim, foram identificadas 25 referências. Após retirada de duplicatas e triagem por título e resumo, um total 8 revisões [36,40–46] foram consideradas para análise do texto completo. Após análise crítica de acordo com critérios de qualidade do instrumento AMSTAR [14], decidiu-se adotar a revisão descrita por Kohli *et al*, 2014, como referência por conter a estratégia de busca mais ampla em relação às fontes de informação e terapias comparadas. Todavia, suas buscas foram realizadas por publicações limitadas ao período de Janeiro de 2009 a Maio de 2014. As demais revisões incluídas, apesar de utilizarem períodos mais amplos, continham limitações na escolha de intervenções e comparadores. Considerando o contexto profícuo da pesquisa por agentes antivirais e as limitações das buscas adotadas pelas revisões



QUADRO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR REVISÕES SISTEMÁTICAS

Base	Estratégia	Resultados	Selecionados
<a href="#">MEDLINE</a> (via PubMed)	<p><b>#1:</b> ("simeprevir" [Supplementary Concept] OR "simeprevir"[TIAB] OR "TMC 435350"[TIAB] OR "TMC435350"[TIAB] OR "TMC-435350"[TIAB] OR "Olysio" [TIAB] OR "TMC 435" [TIAB] OR "TMC435" [TIAB] OR "TMC-435" [TIAB])</p> <p><b>#2:</b> ("BMS-790052" [Supplementary Concept] OR "daclatasvir"[TIAB] OR "BMS-790052" [TIAB] OR "BMS 790052" [TIAB] OR "BMS790052" [TIAB])</p> <p><b>#3:</b> ("2-((5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-ylmethoxy)phenoxyphosphorylamino)propionic acid isopropyl ester" [Supplementary Concept] "sofosbuvir"[TIAB] OR "Sovaldi" [TIAB] OR "GS-7977"[TIAB] OR "GS7977"[TIAB] OR "GS 7977"[TIAB] OR "PSI 7977"[TIAB] OR "PSI-7977"[TIAB] OR "PSI7977"[TIAB])</p> <p><b>#4:</b> systematic[sb]</p> <p><b>#5:</b> (#1 OR #2 OR #3) AND #4</p> <p><i>*Limites: sem limites</i></p>	20	6
<a href="#">Cochrane</a> (via Wiley)	<p><b>#1:</b> "hepatitis C" or "HCV" or "Hepacivirus" or "liver fibrosis" or "cirrhosis"</p> <p><b>#2:</b> "simeprevir" or "TMC 435350" or "TMC435350" or "Olysio" or "TMC 435" or "TMC435"</p> <p><b>#3:</b> "BMS-790052" or "daclatasvir" or "BMS 790052" or "BMS790052"</p> <p><b>#4:</b> "sofosbuvir" or "sovaldi" or "GS 7977" or "GS7977" or "PSI 7977" or "PSI7977"</p> <p><b>#5:</b> #1 AND (#2 OR #3 OR #4)</p> <p><i>*Limites: Search title, abstract, keywords; Cochrane Reviews (Reviews only) OR Other Reviews</i></p>	2	0
<a href="#">CRD</a>	<p><b>#1:</b> MeSH DESCRIPTOR Hepatitis EXPLODE ALL TREES</p> <p><b>#2:</b> simeprevir</p> <p><b>#3:</b> sofosbuvir</p> <p><b>#4:</b> daclatasvir</p> <p><b>#5:</b> #1 AND (#2 OR #3 OR #4)</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p> <p><i>*Limits: Any field, DARE Database</i></p>	3	2

Nota: Todas as buscas foram atualizadas na data de 01/04/2015.



recuperadas, decidiu-se por conduzir uma busca sistemática complementar por ensaios clínicos, com base nos critérios amplos da pergunta de pesquisa deste relatório, de modo a identificar a evidência disponível de forma mais completa.

Para estabelecer termos e sinônimos na construção dessa estratégia de busca complementar, foram recuperados os resultados do último ano no buscador Google® com os termos ("direct acting antiviral"|"directly-acting antiviral"|"DAA") + (hepatitis), sendo acessadas as três primeiras páginas de resultados (em outubro de 2014). Dessa forma, a partir dos resultados, incluindo-se revisões específicas sobre o tema [47,48], foram identificados termos que pudessem sensibilizar a busca por agentes com potencial uso em um horizonte de 2 anos. Após definição dos elementos e sinônimos da pergunta de pesquisa, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, CENTRAL e Clinicaltrials.gov com base na estratégia de busca completa descrita no Apêndice B. Como busca adicional por estudos relevantes ainda não publicados, foram analisados os resumos apresentados no congresso anual da *American Association for the Study of Liver DiseasesThe Liver Meeting* - AASLD realizado em Boston, EUA, em novembro de 2014. Além disso, sendo as estratégias voltadas para os novos agentes antivirais, a ampla revisão sistemática realizada por Chow, 2012 [49] foi utilizada como fonte complementar para os estudos com os antivirais telaprevir e boceprevir.

Com o uso dessas estratégias de buscas, na data de 20/02/2015, foram identificadas 1.366 referências nas bases eletrônicas e fontes complementares consultadas. Adicionalmente, foram avaliadas 9 referências obtidas pela busca manual nos resumos de congresso e na revisão de Chow, 2012 [49]. Após o processo de seleção, norteado pela pergunta estruturada (Quadro 1), a busca por evidências alcançou um total de 85 ensaios clínicos com o uso de antivirais de ação direta. O processo completo de seleção é descrito na Figura 1.

Após a seleção, foi realizado um processo completo de extração dos dados de eficácia e características mais relevantes dos estudos primários (Apêndice C).

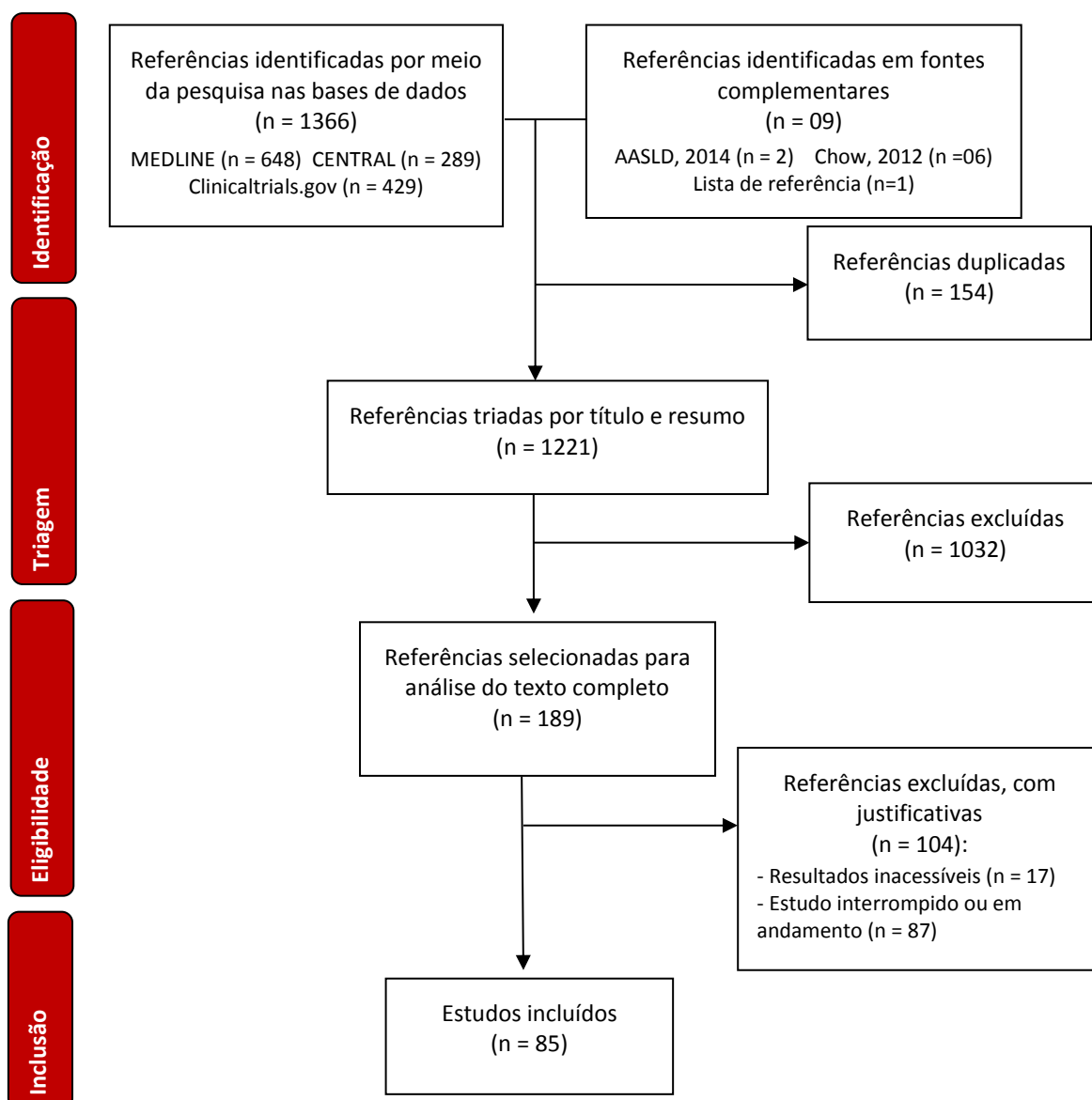


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



## 4.2. Comparação indireta

Devido à limitação quanto aos comparadores nas evidências disponíveis, ou seja, escassez de estudos comparativos entre os agente antivirais, buscou-se construir um modelo de comparação indireta. Nesse aspecto, fontes de vieses potenciais suportam a recomendação de não realizar uma comparação indireta bruta (*naive*), isto é, realizar uma comparação indireta entre tratamentos com base apenas nos respectivos resultados absolutos [27]. Essa comparação não desconta a porção do resultado relativa ao efeito placebo, assim como características basais dos pacientes, ou seja, “quebra” a randomização e despreza os fatores que seriam controlados por ela, o que implica sérias limitações na interpretação de seus resultados, sendo necessária a adoção de modelos mais sofisticados.

Para orientar a construção dos possíveis modelos de comparação indireta, foram consultadas as orientações e ferramentas sugeridas pelo grupo específico de métodos da Colaboração Cochrane: *The Comparing Multiple Interventions Methods Group* (Acesso em: <http://cmimg.cochrane.org>). Além disso, foram consultadas diretrizes sobre comparações indiretas de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e entidades relacionadas [28–31]. A partir disso, foram construídos modelos de comparação pela abordagem *bayesiana*, devido, principalmente à sua vantagem de permitir a construção de *rankings* dos tratamentos avaliados.

Com os dados extraídos dos estudos clínicos controlados (ECR), as primeiras meta-análises foram realizadas pelo método de Análise de Múltiplos Tratamentos (MTC), com auxílio do *software* livre GeMTC, versão 0.14.3 (disponível em: <http://drugis.org/mtc>) [32]. Tal ferramenta disponibiliza a mesma linguagem dos *softwares* BUGS e JAGS, todavia, com uma interface gráfica e automatizada de manipulação fácil e rápida. Sua análise é construída em um modelo *bayesiano* hierárquico de efeito randômico acoplado a simulações de Cadeias de Markov via Monte Carlo (MCMC). Como padrão, para cada desfecho analisado, foram realizadas simulações em quatro cadeias independentes, com 20.000 iterações de adaptação e, após, 100.000 novas interações em cada cadeia. Em seguida, foi avaliada a convergência das cadeias por meio do método descrito por Brooks, 1998 [33], adotando-se o critério de aceitar a convergência quando o índice *Potential Scale Reduction Factor* (PSRF) estivesse dentro do intervalo de 1,0 a 1,05. Na ausência de convergência, novas cotas de 100.000 iterações foram realizadas até que fosse alcançada a convergência. Os critérios de convergência também foram adotados na inspeção visual dos gráficos tempo-dependentes de variância (intra e inter-cadeias) e PSRF disponibilizados pelo GeMTC [33].





A análise considerou apenas os desfechos dicotômicos de RVS (preferencialmente de 12 semanas). Para esses, os modelos construídos pelo GeMTC assumem distribuições binárias e suas consequentes transformações logarítmicas pela função logit, a qual resulta em uma distribuição normal dos efeitos relativos. No que diz respeito às informações *a priori*, um requisito<sup>ii</sup> do Teorema de Bayes [34], os modelos adotaram como padrão distribuições cétricas ou pouco informativas (ex: estimativa pontual nula dos efeitos relativos e ampla variância), de modo que as informações *a priori* fossem dominadas pelos dados extraídos das evidências (verossimilhança) no resultado final (*a posteriori*)<sup>iii</sup>.

Tendo o modelo atingido a convergência, foram calculadas as estimativas de efeito relativo de cada tratamento por meio de *Odds Ratio* (OR), além dos respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr 95%)<sup>iv</sup>. Além disso, tendo disponível a distribuição de probabilidade dos efeitos relativos de cada comparação, foram calculadas as probabilidades de cada tratamento ser a melhor intervenção dentre os comparadores e estabelecidas as devidas posições de cada tratamento (*ranking*).

Por fim, os modelos assumem um importante pressuposto de coerência e consistência, ou seja, os estudos são realizados em condições intercambiáveis e a comparação direta é consistente com a comparação indireta entre os mesmos tratamentos. Para tanto, foram assumidos como potenciais modificadores de efeitos o genótipo e o uso prévio de tratamento. Para isso, as análises foram realizadas de forma específica para cada um desses subgrupos de modo a controlar sua influência sobre as taxas de RVS.

### 4.3. Evidência Clínica

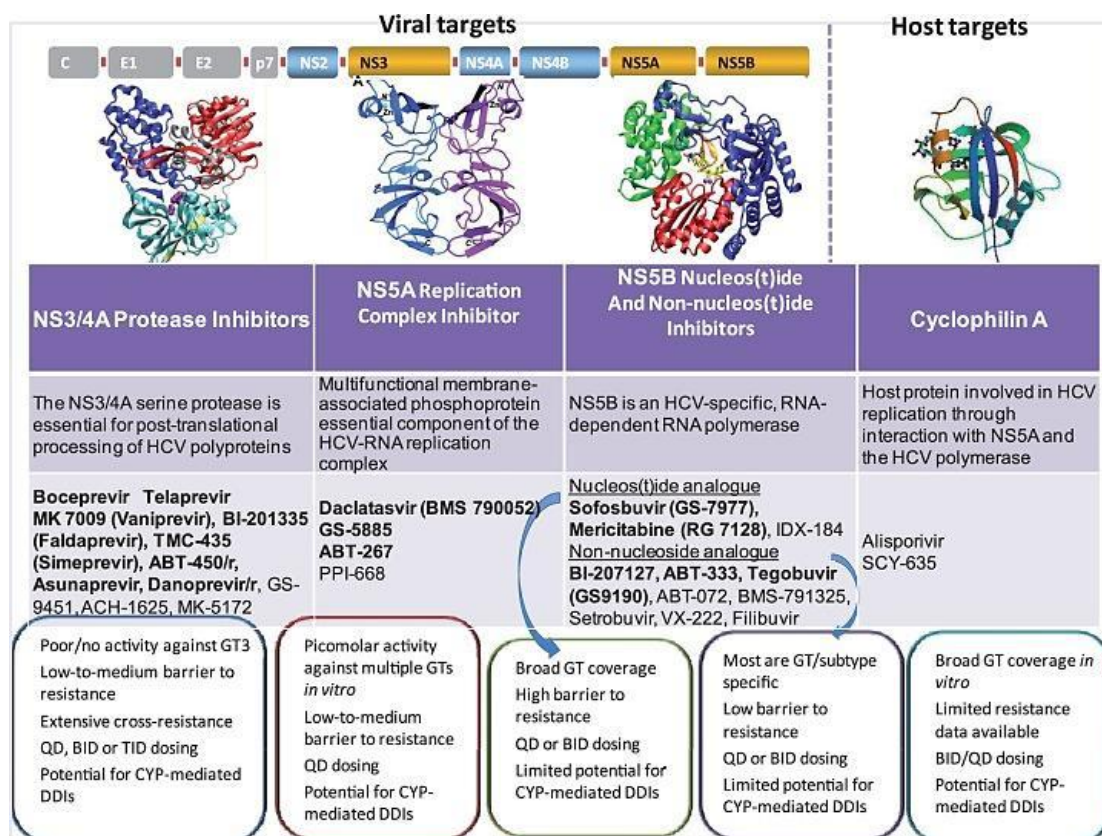
#### Eficácia

Com base nos dados extraídos, constata-se uma grande produção da pesquisa sobre agentes de ação direta no tratamento da Hepatite C. Tais agentes podem ser estudados de acordo com seu alvo de ação, sendo: inibidores de protease (NS3/4A), inibidores do complexo de replicação (NS5A), inibidores nucleosídicos e não-nucleosídicos da RNA polimerase (NS5B) e inibidores da ciclofilina. Tal organização e suas características são ilustradas na Figura 2.

<sup>ii</sup> Os modelos bayesianos expressam seus resultados nas chamadas distribuições posteriori, a qual é calculada com base em distribuições priori e dados das evidências (verossimilhança).

<sup>iii</sup> Informações sobre as demais distribuições e padrões adotados (ex: valores iniciais das cadeias) pelo GeMTC estão descritos em Valkenhoef, 2012 [32]

<sup>iv</sup> Semelhante ao Intervalo de Confiança, o Intervalo de Credibilidade expressa a precisão de uma estimativa, todavia, com a vantagem de conter uma distribuição dos valores possíveis.



**FIGURA 2. AGENTES ANTIVIRAIS DE ACORDO COM SEUS ALVOS E CARACTERÍSTICAS.**

FONTE: POL, 2013 [58]

A eficácia em estudos clínicos utilizados para avaliar antivirais de ação direta para o tratamento de hepatite C é demonstrada por meio do desfecho de obtenção da resposta virológica sustentada (RVS) – manutenção de carga viral indetectável por 12 ou 24 semanas após o término do tratamento. Entre os 85 estudos primários selecionados, 60% se tratavam de estudos clínicos de fase III abertos e controlados por placebo, em sua maioria estudos de não-inferioridade. À época da introdução dos novos antivirais já havia tratamento estabelecido para hepatite C (como telaprevir e boceprevir) com dados de efetividade em vida real entre 50 e 70% de RVS a depender das condições dos pacientes tratados [59–61]. Ainda assim, se observou uma escassez de estudos com controle ativo. Outro delineamento recorrente foi o de grupos paralelos sem um controle definido (estudos de fase II), por meio dos quais foram geralmente avaliados diferentes esquemas posológicos e associações entre antivirais de ação direta. Outro ponto a se ressaltar é de que em boa parte dos estudos que avaliaram as associações sem uso de PEG-IFN, a precisão dos resultados pode ser abalada pelo baixo número de indivíduos incluídos nos subgrupos específicos. Por fim, uma limitação importante, apresentada em alguns estudos de associações sem uso de PEG-IFN, é o uso de controles históricos, ou seja, sem grupos de comparação prospectiva. Tal característica não tem a



mesma robustez no controle dos fatores de confusão quando comparado ao uso da alocação aleatória [62]. A seguir, serão resumidos os resultados dos estudos localizados. Os dados completos podem ser consultados no Apêndice C.

### **Infecção pelo HCV, genótipo 1**

Algumas associações entre antivirais de ação direta foram avaliadas somente em estudos de fase II, uma vez que, comprovada a eficácia, as indústrias passaram a desenvolver os próprios tratamentos totalmente orais combinados. Esse é o caso, por exemplo, das associações entre sofosbuvir e simeprevir ou daclatasvir, fármacos desenvolvidos por empresas diferentes e avaliados em associação majoritariamente em estudos de fase II, com RVS entre 80 e 100% em grupos com pequenos números de pacientes. Nesse contexto, o tratamento com simeprevir (150 mg 1 vez ao dia) e sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia) com ou sem a adição de ribavirina em pacientes mono infectados pelo genótipo 1 (80% subtipo 1a) com fibrose leve (Metavir F0-F2) e previamente tratados com PEG-IFN/RBV resultou em taxas de RVS de 96% (N=27) e 93% (N=14) para esquemas de tratamento de 12 semanas e de 79% (N=24) e 93% (N=15) para tratamentos de 24 semanas (com e sem ribavirina, respectivamente). Em população mono infectada pelo genótipo 1 (80% subtipo 1a), portadora de fibrose avançada (Metavir F3-F4), tanto com falha em tratamento prévio com PEG-IFN/RBV quanto sem tratamento prévio, as taxas de RVS para o mesmo tratamento foram de 93% para grupos tratados por 12 semanas com (N=27) e sem (N=14) ribavirina e de 93% (N=30) e 100% (N=16) para tratados por 24 semanas com ou sem a adição de ribavirina, respectivamente [63].

Em outro estudo [64], pacientes com cirrose compensada, mono infectados pelo genótipo 1a, com falha em tratamento prévio com PEG-IFN/RBV ou não tratados previamente, o tratamento com simeprevir (150 mg, uma vez ao dia) e sofosbuvir (400 mg ao dia) por 12 semanas foi estatisticamente diferente de esquema de tratamento com sofosbuvir em associação com PEG-IFN/RBV, mostrando taxa de RVS maior que o esquema com interferon: 93% (N=58) vs. 75% (N=24),  $p = 0,02$ .

O tratamento com a associação entre sofosbuvir e daclatasvir (400mg e 60 mg ao dia) em pacientes mono infectados pelo genótipo 1 (subtipos 1a e 1b) não tratados previamente resultou em taxas de RVS de 100% após 24 semanas com (N=29) ou sem (N=14) ribavirina [65]. Essas taxas se mantiveram entre 95 e 100% quando o tempo de tratamento foi diminuído para 12 semanas em pacientes não tratados previamente (N=82). Em pacientes com falha

**QUADRO 3. RESUMOS DAS TAXAS DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENDADA DOS PRINCIPAIS ESTUDOS COM GENÓTIPO 1 DA HEPATITE C**

TRATAMENTO	CLASSES	MEDICAMENTOS	Virgens de tratamento (sem cirrose)	Virgens de tratamento (com cirrose)	Com falha em tratamento prévio (sem cirrose)	Com falha em tratamento prévio (com cirrose)	Coinfectados
ASSOCIAÇÃO COM PEG-IFN/RBV	NS3/NS4	vaniprevir + PEG-IFN/RBV	85%	-	62 a 96%	-	-
		simeprevir + PEG-IFN/RBV	80 a 85%	-	53 a 80%	-	74%
		asunaprevir + PEG-IFN/RBV	-	64%	-	-	-
		faldaprevir + PEG-IFN/RBV	73 a 84%	-	41 a 70%	-	71%
		danoprevir + PEG-IFN/RBV	85%	-	-	-	-
		grazoprevir + PEG-IFN/RBV	93%	-	-	-	-
		telaprevir + PEG-IFN/RBV	67 a 85%	-	66%	-	-
		boceprevir + PEG-IFN/RBV	63 a 75%	-	64 a 66%	-	-
	NS5A	daclatasvir + PEG-IFN/RBV	85%	-	-	-	-
	NS5B	sofosbuvir + PEG-IFN/RBV ou RBV	76 a 89%	-	-	-	-
ASSOCIAÇÕES ENTRE AAD	NS5B + NS5A	sofosbuvir + daclatasvir	95 a 100%		95 a 100%		-
	NS5B + NS3/NS4	sofosbuvir + simeprevir	93%	95%	93%	93 a 100%	-
	NS3/NS4 + NS5A + NS5B	veruprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir	96 a 100%	92%	92 a 100%	96%	-
	NS5A + NS3/NS4	daclatasvir + asunaprevir	90%	-	82 a 93%	-	-
	NS5A + NS3/NS4 + NS5B	daclatasvir + asunaprevir + beclabuvir	-	-	92%	-	-
	NS3/NS4 + NS5B	faldaprevir + deleobuvir	69%	67 a 76%	-	-	-
	NS5B + NS5A	sofosbuvir + ledipasvir	82 a 100%		96 a 100%		-
	NS5A + NS3/NS4 + NS5B	ledipasvir, vedroprevir, tegobuvir, ribavirina	59%	-	-	-	-
	NS3/NS4 + NS5A	grazoprevir + elbasvir	-	93 a 97%	93 a 97%		87 a 97%



em tratamento prévio com telaprevir ou boceprevir em associação com PEG-IFN/RBV, as taxas registradas para esquemas de tratamento de 24 semanas foram de 95% e 100% a depender da adição (N=20) ou não (N=21) de ribavirina, respectivamente [65].

Entre os estudos de fase III observou-se com maior frequência a inclusão de antivirais de ação direta em associação com PEG-IFN/RBV. Esse é o caso dos inibidores de protease (NS3/4A) simeprevir, vaniprevir, faldaprevir, telaprevir, boceprevir, os quais foram testados em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1 ou coinfectados por HCV-1 e HIV-1. Avaliando a eficácia do simeprevir em combinação com PEG-IFN/RBV, identificaram-se nove estudos de fase III (ver Apêndice C), dos quais 3 estudos em pacientes sem tratamento prévio (controlados por placebo) e 4 estudos em pacientes previamente tratados (randomizados ou controlados por placebo ou braço único). Por meio de dois estudos, o simeprevir se mostrou não-inferior ao tratamento com PEG-IFN/RBV, obtendo uma RVS de 81% que corresponde a uma eficácia relativa de 32,2% (IC 95%: 23,3 a 41,2) e RVS de 80%, ou seja, eficácia relativa de 29,3% (IC 95%: 20,1 a 38,6) em pacientes virgens de tratamento (N=785) [66–68]. Em pacientes que sofreram recidiva a tratamento prévio com PEG-IFN/RBV (N=293), obteve-se uma RVS de 79,2%, indicando uma eficácia relativa de 43,8% ( $p < 0,001$ ) [69]. A eficácia foi menor em pacientes nulos de resposta a tratamento prévio com PEG-IFN/RBV (RVS de 35 a 52%) [70]. Em outro estudo de braço único se avaliou o uso do simeprevir em pacientes coinfectados por HCV-1 e HIV-1 tratados ou não previamente (N=106), alcançando-se uma RVS de 73% [71]. Demonstrou-se também que o simeprevir associado a PEG-IFN/RBV é não-inferior ao telaprevir por meio de estudo com pacientes previamente tratados (N=763) com PEG-IFN/RBV e nulos de resposta [72].

Estudos com outros inibidores de protease em associação com PEG-IFN/RBV e controlados por placebo em pacientes virgens de tratamento mostraram taxas de RVS de 73% para faldaprevir (2 estudos, n=1.045) [73,74] e RVS de 84% para vaniprevir (1 estudo, N=98) [75]. Essas taxas permanecem nesse patamar quando se avaliou a eficácia em pacientes recidivados de terapia prévia (92 a 96% para vaniprevir, n=51, e 70% para faldaprevir, n=201) [76,77], mas decaem em pacientes nulos de resposta prévia à terapia com PEG-IFN/RBV (62% para vaniprevir, n=42 [78], e 28 a 41% para faldaprevir, n=290 [79]. No mesmo contexto de estudos clínicos, as taxas de resposta para telaprevir e boceprevir variam entre 66 a 75% em pacientes virgens de tratamento (3 estudos com telaprevir [80–82] e 3 estudos com boceprevir [83–85]) e de 46 a 66% em pacientes tratados previamente (Ver Apêndice C). O daclatasvir, antiviral de ação direta inibidor de proteína não estrutural NS5A, em associação com PEG-



IFN/RBV, demonstrou ser não inferior ao telaprevir quando se avaliou a RVS por meio de estudo randomizado e aberto em pacientes monoinfectados por genótipo 1 [86].

Além desses medicamentos, o sofosbuvir, outro antiviral identificado nos estudos selecionados exerce sua ação pela inibição da enzima RNA polimerase (NS5B) viral. O tratamento com dose de 400 mg por dia por 24 semanas em associação a ribavirina resultou em taxas de 76% de RVS em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1 e não tratados previamente (n=146) [87]. O tratamento com o medicamento em estudo de braço único (400 mg por dia em associação a PEG-IFN/RBV administrados por 12 semanas) demonstrou com uma RVS de 89% ser não-inferior à taxa histórica de resposta aos inibidores de protease telaprevir e boceprevir em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1 e não previamente tratados (n=327) [88]. O medicamento (na dose de 400 mg por dia em associação com RBV por 24 semanas) foi também avaliado em pacientes coinfectados pelo HCV-1 e HIV-1 (N=200), por meio de dois estudos abertos, não randomizados e não controlados. As taxas de RVS variaram entre 76 e 85% [65,89]. Além de sua utilização em associação a PEG-IFN/RBV, esse fármaco foi também avaliado em tratamento combinado com o inibidor da proteína não estrutural NS5A ledipasvir, por meio de três estudos [90–92]. Em pacientes não tratados previamente, a associação (ledipasvir 90 mg e sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia) demonstrou ser não-inferior a taxa histórica de resposta a inibidores de protease (telaprevir e boceprevir) de 60%, independentemente da associação a RBV ou do tempo de administração de 8 semanas (RVS de 96,6%, IC 95%: 82,2 a 99,9, n=215), 12 semanas (RVS de 97%, IC 95%: 84 a 99, n=214) ou 24 semanas (RVS de 96%, IC 95%: 84 a 99, n=217). Em pacientes com tratamento prévio com inibidores de protease (telaprevir e boceprevir) o uso da associação (ledipasvir 90 mg e sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia) resultou em taxas de RVS não-inferiores à taxa histórica de 25% de resposta em pacientes previamente tratados, independentemente do tempo de tratamento de 12 semanas (RVS de 86,4%, IC 95%: 65,1 a 97,1) ou 24 semanas (RVS de 100%, IC 95%: 84,6 a 100).

Outra associação entre antivirais avaliada consistia na combinação entre veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir. Por meio de estudos com a associação (veruprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, ombitasvir 25 mg por dia e dasabuvir 250 mg duas vezes ao dia, em combinação a ribavirina) em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1b não tratados previamente (n=419) atestou-se que o referido tratamento de 12 semanas é não-inferior a taxa histórica de resposta a tratamento com telaprevir de 80%, independentemente da combinação com ribavirina (RVS de 99,5%, IC 95%: 98,6 a 100,0, com RBV; RVS de 99,0%, IC 95%: 97,7 a 100,0, sem RBV) [93]. Em pacientes não tratados previamente e monoinfectados



pelo genótipo 1 (n=631), demonstrou-se que o tratamento é não-inferior à taxa histórica de tratamento com telaprevir de 78% (RVS de 96,2%, IC 95%: 94,5 a 97,9) [94]. Em pacientes com falha em terapia prévia com telaprevir em associação com PEG-IFN/RBV (genótipo 1b, n = 186 e genótipo 1a, n=394) esse tratamento por 12 semanas demonstrou ser não-inferior à taxa histórica de resposta ao telaprevir de 65% (RVS de 96,6%, IC 95%: 92,8 a 100) [95]. Em pacientes tratados previamente com PEG-IFN/RBV e com cirrose compensada, as taxas permaneceram altas, como descrito a seguir: em pacientes tratados por 12 semanas, nulos de resposta (80%); resposta parcial (100%); relapso (93,3%) e em pacientes tratados por 24 semanas, nulos de resposta (92,9%); resposta parcial (100%); relapso (100%) [96].

Estudou-se também a eficácia da associação entre daclatasvir e asunaprevir, um inibidor de protease (NS3/4A) na dose de 60 mg uma vez ao dia e 100 mg duas vezes ao dia, respectivamente, em 4 estudos. Atestou-se que daclatasvir e asunaprevir em associação são não-inferiores ao telaprevir quando se avaliou a RVS em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1b (n=230), com uma RVS de 89% [97]. Em outro estudo conduzido com 307 pacientes nas mesmas condições, registrou-se taxa de RVS de 90% (IC 95%: 85 a 94) [98]. Já em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1b e nulos de resposta a tratamento prévio com PEG-IFN/RBV, as taxas de resposta a regimes de tratamento com daclatasvir e asunaprevir por 24 semanas variaram entre 82% (IC 95%: 77 a 87, n=205) e 87,4% (IC 95%: 81,8 a 93, n=87). Nos mesmos estudos, a associação foi também avaliada em intolerantes ou inelegíveis ap PEG-IFN, resultando em taxas de RVS de 82% (IC 95%: 77 a 87, n=235) [98,99]. Entretanto, relatou-se taxa maior, de 93% de RVS, quando se avaliou esse desfecho em população mista de nulos de resposta e respondedores parciais à terapia prévia com PEG-IFN/RBV, tratados com daclatasvir e asunaprevir por 24 semanas [100]. Outras associações foram avaliadas somente em estudos de fase II como é o caso da combinação entre daclatasvir 30 mg, asunaprevir 200 mg e beclabuvir (inibidor de polimerase NS5B não nucleosídeo) 75 ou 150 mg uma vez ao dia por 12 ou 24 semanas em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1 e nulos de resposta prévia (N=46) a tratamento com PEG-IFN/RBV (RVS de 91 e 92% para regimes de 12 e 24 semanas, respectivamente) [101]. Nesse campo, tratamentos com faldaprevir 120 mg e deleobuvir 600 mg (inibidor de polimerase NS5B não nucleosídeo) por 16, 28 ou 40 semanas resultaram em taxas menores em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1, não tratados previamente e portadores de diferentes níveis de fibrose hepática em 2 estudos: RVS de 39 a 69% (n=362) e RVS de 40 a 70% em F0-F2 e de 36 a 76% em F3-F4 (n=292) [102,103]. Uma taxa de RVS de 59% foi registrada com a associação entre ledipasvir 90 mg 1 vez ao dia; vedoprevir 200 mg 1 vez ao dia; tegobuvir 30 mg 2 vezes ao dia e ribavirina por 12 ou 24 semanas em pacientes





monoinfectados pelo genótipo 1, sem tratamento prévio (1 estudo, n=140) [104]. De forma geral, outras associações avaliadas por meio de estudos de fase II em monoinfectados pelo genótipo 1 foram as seguintes: danoprevir/ritonavir (100 mg/100mg 2 vezes ao dia) e mericitabina (1.000 mg 2 vezes ao dia) (3 estudos, RVS de 45 a 86%, n=760) [105,106]; grazoprevir (100 mg 1 vez ao dia) e elbasvir (50 mg 1 vez ao dia) (2 estudos, RVS de 93 a 97%; n=237 e RVS de 87 a 98% em pacientes coinfectados com HIV-1; n=218) [107,108].

### **Infecção pelo HCV, genótipo 2**

O esquema de tratamento com sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia e ribavirina (dose por peso) por 12 semanas se demonstrou não-inferior a tratamento com PEG-IFN/RBV por 24 semanas em pacientes monoinfectados pelo genótipo 2 que não receberam tratamento prévio (Diferença absoluta de 19,5%, IC 95%: 8,4% a 31,5%, n=137) [88]. Ainda em pacientes não tratados previamente, o mesmo tratamento administrado por meio de estudo aberto e não randomizado resultou em taxas de RVS de 96,7% (IC 95%: 82,8 a 99,9%, n=30) em indivíduos sem cirrose e de 100,0% (IC 95%: 15,8 a 100,0%; n=2) com cirrose [109]. Já para pacientes com falha em terapia prévia à base de PEG-IFN/RBV, esse tratamento resultou em taxas de 93,8% (IC 95%: 79,2 a 99,2%, n=32) em indivíduos sem cirrose e de 77,8% (IC 95%: 40,0 a 97,2%; n=9) naqueles com cirrose. Em pacientes monoinfectados pelo genótipo 2 e inelegíveis ou intolerantes à terapia com interferon, o esquema de tratamento com sofosbuvir 400 mg 1 vez ao dia e ribavirina (dose por peso) por 12 semanas se mostrou eficaz em relação ao placebo (RVS com diferença absoluta de 92,7%, IC 95%: 83,5% a 96,8%, n=143) e não significativamente diferente que esquemas de tratamento mais longos, por 16 semanas (n=195) [110]. Nesse mesmo estudo, registrou-se taxa de RVS de 94%, em subgrupo de pacientes com cirrose tratados por 12 semanas. Em pacientes virgens de tratamento coinfectados por HCV-2 e HIV-1, registraram-se taxas de RVS de 88% e 89% (2 estudos, IC95%: 70 a 98%; 67 a 99%) após o uso de sofosbuvir (400 mg 1 vez ao dia) e ribavirina por 12 semanas. Pacientes coinfectados e com falha em tratamento prévio apresentaram RVS de 92% e 83% quando tratados por 24 semanas com sofosbuvir e ribavirina (2 estudos, IC95%: 73 a 99%; 36 a 100%) [65,89].

Outros esquemas de tratamento avaliados por meio de estudos de fase II com número menor de pacientes foram a associação entre sofosbuvir e daclatasvir (400 mg e 60 mg 1 vez ao dia) e de daclatasvir (60 mg 1 vez ao dia) com PEG-IFN/RBV. As taxas de RVS<sub>12</sub> registradas para tratamentos com sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas foram de 86% (n=14) e 93%



QUADRO 4. RESUMOS DAS TAXAS DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENDADA DOS PRINCIPAIS ESTUDOS COM GENÓTIPO 2 E 3 DA HEPATITE C

GENTÓTIPO	TRATAMENTO	CLASSES	MEDICAMENTOS	Virgens de tratamento (sem cirrose)	Virgens de tratamento (com cirrose)	Com falha em tratamento prévio (sem cirrose)	Com falha em tratamento prévio (com cirrose)	Coinfectados
2	ASSOCIADOS A RIBAVIRINA	NS5B	sofosbuvir + ribavirina	93 a 96%	93%	94%	78%	75 a 92%
	ASSOCIAÇÃO ENTRE AAD	NS5B + NS5A	sofosbuvir + daclatasvir	86%	-	93%	-	-
3	ASSOCIADOS A RIBAVIRINA	NS5B	sofosbuvir + ribavirina	87 a 94%	93%	86%	62%	67 a 94%
	ASSOCIAÇÃO ENTRE AAD	NS5B + NS5A	sofosbuvir + daclatasvir	97%	58%	94%	69%	-



(n=14) para esquemas com e sem ribavirina em uma população mista de pacientes não tratados previamente e falhos de tratamento prévio com telaprevir [111].

### **Infecção pelo HCV, genótipo 3**

Diferentes esquemas de tratamento desenvolvidos para indivíduos monoinfetados pelo genótipo 3 foram avaliados por meio de estudos clínicos de fase III. A associação entre sofosbuvir (400 mg 1 vez ao dia) e ribavirina (dose por peso) administrada por 16 ou 24 semanas foi analisada em pacientes não tratados previamente, com RVS de 87% e 90%, respectivamente [87]. A administração dessa associação por tempo menor, de 12 semanas, mostrou ser eficaz, entretanto, com taxas de RVS inferiores às aquelas obtidas pela administração durante 24 semanas em pacientes não tratados previamente (RVS de 61,2%, IC 95%: 50,4 a 71,0%, n=135) [110] e em pacientes nulos e recidivantes em tratamento prévio com PEG-IFN/RBV (RVS de 27%, IC 95%: 6,0 a 61%, n=11) [109]. O tratamento por 16 semanas resultou em taxas RVS significativamente diferentes e maiores que aquelas registradas para o esquema com 12 semanas, sendo que o tratamento por 24 semanas também resultou em taxas maiores em pacientes não tratados previamente sem cirrose (RVS de 94,6%, IC 95%: 86,3 a 97,6%, n=92) e com cirrose (RVS de 92,3%, IC 95%: 64,0 a 99,8%, n=13), além daqueles com falha em tratamento prévio com PEG-IFN/RBV sem cirrose (RVS de 86,7%, IC 95%: 78,4 a 92,7%, n=98). Entretanto, as taxas de RVS para pacientes previamente tratados e com cirrose permaneceram baixas com o aumento do tempo de tratamento para 24 semanas (RVS de 61,7%, IC 95%: 46,4 a 75,5%, n=47) [109].

O tratamento com sofosbuvir (400 mg 1 vez ao dia) e ribavirina (dose por peso) por 12 semanas em pacientes virgens de tratamento, com ou sem cirrose, resultou em taxas de resposta não significativamente diferentes daquelas obtidas pelo tratamento com PEG-IFN/RBV por 24 semanas (n=359) [88]. Em pacientes coinfetados pelo HIV-1 e HCV-3 e não tratados previamente, a RVS obtida pelo tratamento com sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas foi de 67% (IC 95%: 51 a 80%, n= 42). Os indivíduos com falha em tratamento prévio receberam 24 semanas da associação, nas mesmas condições, que resultou em taxas de RVS de 94% (IC 95%: 71 a 100%, n=17). Registram-se taxas maiores em pacientes coinfetados e não tratados previamente quando se aumentou o tempo de tratamento para 24 semanas (RVS de 91%, IC 95%: 81 a 97%), mantendo-se o patamar de resposta em pacientes previamente tratados (RVS de 86%, IC 95%: 73 a 94%) [65,89].



Outra associação avaliada em estudo clínico de fase III aberto e não randomizado de grupos paralelos foi de sofosbuvir e daclatasvir (400 mg e 60 mg 1 vez ao dia por 12 semanas) em pacientes monoinfectados pelo genótipo 3, não tratados previamente ou falhos de tratamentos com PEG-IFN/RBV, sofosbuvir e ribavirina ou a outros antivirais de ação direta. Pacientes não previamente tratados sem cirrose apresentaram taxas de RVS com média de 97% (n=75), enquanto nos cirróticos as taxas variaram em torno de 58% (n=19). Em pacientes com tratamento prévio, as taxas de RVS foram de 94% (n=34) e 69% (n=13), para indivíduos sem e com cirrose, respectivamente [112]. Não foram incluídos pacientes coinfectados por HIV nos estudos recuperados.

#### **Infecção pelo HCV, genótipo 4**

Indivíduos monoinfectados pelo genótipo 4 sem tratamento prévio foram avaliados por meio de estudos de fase III [113], com esquemas de tratamento de associações entre antivirais de ação direta e PEG-IFN/RBV, a saber: um inibidor de NS3/4A (simeprevir); inibidor de polimerase NS5B (sofosbuvir) e inibidor da proteína não estrutural NS5A (daclatasvir). A taxa de RVS em pacientes que receberam 12 semanas de tratamento com simeprevir (150 mg uma vez ao dia) seguido por 12 ou 36 semanas de PEG-IFN/RBV foi de 82,9% (1 estudo, n=35). Já o esquema de tratamento com sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia) em associação com PEG-IFN/RBV por 12 semanas se mostrou não-inferior a taxa histórica de resposta de 60% ao tratamento com telaprevir em estudo aberto de braço único (RVS de 97,1%, IC 95%: 85,1 a 99,9%, n=28) [88]. A supressão de PEG-IFN do esquema de tratamento com sofosbuvir resultou em taxas de RVS de 84% e 92%, quando pacientes foram tratados por 12 (n=52) ou 24 (n=51) semanas, respectivamente [114]. Em estudo de comparação direta, a utilização de daclatasvir (60 mg, uma vez ao dia por 24 semanas) em associação a PEG-IFN/RBV por 24 ou 48 semanas (guiado por resposta) se mostrou significativamente diferente de PEG-IFN/RBV administrados por 48 semanas (RVS de 81,7% vs 42,9%,  $P < 0,0001$ ) [115]. Em pacientes previamente tratados, o uso do simeprevir (150 mg uma vez ao dia) seguido por 12 ou 36 semanas de PEG-IFN/RBV resultou em taxas de RVS de 86,4% em pacientes que tiveram falha ao tratamento prévio (n=22); de 60% em respondedores parciais (n=10) e 40% em nulos de resposta [113]. Em pacientes previamente tratados, as taxas de RVS registradas foram de 70% como resultado de esquemas de tratamento com sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia) e ribavirina por 12 semanas e de 89% para tratamentos por 24 semanas [114]. Identificou-se também um estudo [100] por meio do qual se avaliou o tratamento com a associação entre os

**QUADRO 5. RESUMOS DAS TAXAS DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENDADA DOS PRINCIPAIS ESTUDOS COM GENÓTIPO 4 DA HEPATITE C**

TRATAMENTO	CLASSES	MEDICAMENTOS	Virgens de tratamento (sem cirrose)	Virgens de tratamento (com cirrose)	Com falha em tratamento prévio (sem cirrose)	Com falha em tratamento prévio (com cirrose)	Coinfectados
<b>ASSOCIADOS COM PEG-IFN/RBV</b>	<b>NS3/NS4</b>	simeprevir + PEG-IFN/RBV	83%		86%		-
	<b>NS5A</b>	daclatasvir + PEG-IFN/RBV	82%	-	-	-	-
	<b>NS5B</b>	sofosbuvir + PEG-IFN/RBV	97%	-	-	-	85%
	<b>NS5B</b>	sofosbuvir + RBV	84 a 92%	-	70 a 89%	-	-
<b>ASSOCIAÇÃO ENTRE AAD E PEG-IFN/RBV</b>	<b>NS3/NS4 + NS5A</b>	asunaprevir + daclatasvir + PEG-IFN/RBV	-	-	98%	-	-



antivirais de ação direta daclatasvir e asunaprevir (60 mg uma vez por dia e 100 mg 2 vezes por dia) associados a PEG-IFN/RBV em monoinfectados pelo genótipo 4 e com falha de resposta a tratamento prévio com PEG-IFN/RBV. O tratamento por 24 semanas resultou em taxas de RVS (IC 95%: 93% a 100, n = 44). Em pacientes coinfectados pelo HIV-1 e HCV-4 se avaliou, por meio de estudo aberto e não-randomizado de fase III [89], a eficácia de esquema de tratamento com sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia) e ribavirina por 24 semanas. A taxa de RVS foi de 85% (IC 95%: 66 a 95%).

Assim, a partir dos dados já encaminhados ao DGITS e das evidências recuperadas e extraídas após busca sistemática, foi discutida com o demandante a proposta de indicação de cada estratégia de acordo com a população e respectivas evidências de suporte para o uso dos novos agentes simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir. Dessa forma, para a maioria dos genótipos, as associações entre sofosbuvir e os antivirais de ação direta simeprevir e daclatasvir constituem os tratamentos de primeira escolha para hepatite C. Tal conclusão corrobora com a proposta demandada pela SVS, consolidada no Quadro 6. Observando que a discussão sobre cada uma das recomendações de tratamento propostas necessita uma complexa avaliação do seu balanço de riscos e benefícios potenciais, essa discussão foi contemplada em uma revisão do respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C. Tal documento e este relatório devem ser conjuntamente considerados na avaliação sobre a incorporação desses novos agentes.



**QUADRO 6. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DE ACORDO COM AS PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS.**

Genótipo 1a	Condicional	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento	RVS	Principais estudos	Fase	Opção
VIRGEM DE TRATAMENTO		Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	95-100%	A1444040	2	1
		Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	93%	COSMOS, PEARLMAN	2	2
PREVIAMENTE TRATADO	Monoinfectados Coinfecção HIV/HCV, Uso de BOC/TEL	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semanas	93-96%	COSMOS	2	1
		Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	95-100%	A1444040	2	1
Genótipo 1b	Condicional	Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	RVS	Estudo	Fase	Opção
VIRGEM DE TRATAMENTO		Daclatasvir + PEG-IFN/RBV	24 semanas (TGR)	85%	COMMAND3	3	1
PREVIAMENTE TRATADO	Ou contraindicação ao Interferon	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	95-100%	A1444040	2	1
Genótipo 2	Condicional	Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	RVS	Estudo	Fase	Opção
VIRGEM DE TRATAMENTO	Não-Cirróticos	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas	97%	VALENCE, FISSION	3	1
		Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semanas	86-100%	A1444040	2	2
	Cirróticos	Sofosbuvir + Ribavirina	16-20 semanas		VALENCE, FISSION	3	1
PREVIAMENTE TRATADO		Sofosbuvir + Ribavirina	16-20 semanas	86-94%	VALENCE, FISSION	3	1
Genótipo 3	Condicional	Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	RVS	Estudo	Fase	Opção
SEM RESTRIÇÃO	Sem restrição	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	86-90%	ALLY3	3	1
Genótipo 4	Condicional	Tratamento Recomendado	Tempo de Tratamento	RVS	Estudo	Fase	Opção
SEM RESTRIÇÃO	Sem restrição	Daclatasvir + PEG-IFN/RBV	24 semanas (TGR)	100%	COMMAND1	2	1

**Nota:** TGR = Terapia guiada por resposta, PEG-IFN/RBV = Alfapeginterferona associada à ribavirina



### Comparação indireta

Foram extraídos os dados e elaborados modelos de acordo com os subgrupos de genótipo e histórico prévio de tratamento. Todavia, a característica de baixos tamanhos de amostras e ausência de comparadores de grande parcela das evidências disponíveis sobre as associações livres de PEG-IFN implica extremas limitações aos modelos de MTC construídos. Assim, devido à impossibilidade de inclusão de todos os tratamentos com evidências disponíveis e altíssima imprecisão dos resultados, decidiu-se por relatar apenas os resultados do modelo com pacientes infectados pelo genótipo 1 e virgens de tratamento, sendo este o modelo com a maior evidência disponível que pode ser incluída nas comparações.

A análise de MTC com o genótipo 1 e virgens de tratamento incluiu 56 regimes diferentes de tratamento (39 estudos, 1.568 comparações,  $n = 14.899$ ). A convergência foi alcançada ( $PSRF < 1,05$ ) com uma única simulação de 100.000 iterações em todas as 4 cadeias de MCMC e não houve impacto significativo de inconsistência do modelo ( $p = 0,74$ ). De acordo com os *rankings* produzidos, os tratamentos com simeprevir 150mg/sofosbuvir 400mg por 24 semanas, ledipasvir 90mg/sofosbuvir 400mg/ribavirina por 24 semanas e ledipasvir 90mg/sofosbuvir 400mg por 12 semanas se situaram entre os três melhores tratamentos, com uma probabilidade média de 36%, 32% e 9%, respectivamente. Quanto aos índices de RVS, assumindo-se como padrão o tratamento com telaprevir 2,250mg por 12 semanas associado à PEG-IFN/RBV por 48 semanas, todos os 3 esquemas de tratamento foram significativamente mais eficazes<sup>v</sup>.

É preciso destacar que algumas combinações não puderam ser incluídas neste modelo devido à falta de um braço comparador (daclatasvir/sofosbuvir, grazoprevir/elbasvir e faldaprevir/deleobuvir). Além disso, tendo-se em conta as limitações de imprecisão dos resultados, é prudente não se reter à conclusão de que os tratamentos com a associação de simeprevir/sofosbuvir e ledipasvir/sofosbuvir são os regimes mais eficazes, mas sim, observar que, de forma consistente, os regimes com novos agentes antivirais livres de PEG-IFN tendem a ser superiores aos regimes desses agentes com PEG-IFN e estes tendem a ser superiores que os regimes com os antivirais de primeira geração associados ao PEG-IFN. Outro destaque que pode ser feito é de que alguns tratamentos foram consistentemente demonstrados como as piores opções, como os tratamentos incluindo a mericitabina e o regime de telaprevir com apenas 12 semanas de PEG-IFN/RBV. Devido à extensa descrição de resultados, os dados

---

<sup>v</sup> Intervalos de credibilidade que não englobam valores referentes à equivalência, ou seja,  $OR = 1,0$ .



completos deste modelo, assim como os demais modelos construídos podem ser consultados neste [link \(clique aqui\)](#).

### Segurança

Em revisão publicada em 2014 [36], Kohli e colaboradores puderam sistematizar as principais reações adversas relacionadas ao uso de diferentes classes de medicamentos empregados no tratamento de hepatite C. A utilização de interferons está associada a sintomas constitucionais como febre, fadiga, mialgia, alterações sanguíneas como neutropenia, trombocitopenia, anemia e mascaramento da progressão de doenças autoimunes, além de náusea, *rash* cutâneo, tosse e sintomas psiquiátricos como a piora de quadros de depressão. A principal reação adversa relacionada ao uso de ribavirina é a anemia, entretanto, além dessa reação adversa, *rash*, prurido e hiperbilirrubinemia foram registrados com maior frequência em pacientes que faziam o uso de ribavirina em associação a simeprevir e sofosbuvir [63].

Entre os antivirais de ação direta, o uso de inibidores de protease (NS3/NS4) como simeprevir, telaprevir e boceprevir foi relacionado a anemia, prurido, alteração do paladar, *rash*, fotosensibilidade e aumento transitório de bilirrubina (Quadro 7). Entre outros medicamentos da mesma classe relacionou-se, além dos efeitos de classe, a incidência de elevação de transaminases (hepatotoxicidade) como uso de asunaprevir em associação a PEG-IFN/RBV [116] ou daclatasvir [98]; distúrbios gastrointestinais e icterícia após o uso de faldaprevir [79] e vaniprevir, para o qual se registrou também elevação de transaminases [117]. Elevação de transaminases também foi registrada após tratamentos com danoprevir [118], veruprevir [94] e grazoprevir [107]. Outra classe de antivirais, inibidores da proteína NS5A, engloba daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir e elbasvir. A utilização de daclatasvir em associação a PEG-IFN/RBV foi relacionada a maior incidência de sintomas constitucionais como cefaleia, gastroenterite, náusea e diarreia [119,120]. Já o uso de sofosbuvir, foi relacionado a uma maior incidência de fadiga, cefaleia e náusea [36]. Recentemente, o órgão de registro de medicamentos Norte-Americano (FDA) emitiu alerta a respeito da relação direta entre o uso de sofosbuvir em associação com outros antivirais em pacientes que fazem uso do antiarrítmico amiodarona e a incidência de bradicardia grave [121].



**QUADRO 7. RESUMO DOS PERFIL DE REAÇÕES ADVERSAS DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NO TRATAMENTO DA HEPATITE C.**

TRATAMENTO	CLASSES	MEDICAMENTOS	REAÇÕES ADVERSAS MAIS FREQUENTES	
			REAÇÕES COMUNS	REAÇÕES ESPECÍFICAS
ASSOCIADOS COM PEG- IFN/RBV	NS3/NS4	vaniprevir + PEG-IFN/RBV		elevação de transaminases desordens gastrintestinais e icterícia
		simeprevir + PEG-IFN/RBV		
		asunaprevir + PEG-IFN/RBV		elevação de transaminases
		faldaprevir + PEG-IFN/RBV	anemia, prurido, alteração do paladar, rash, fotosensibilidade e aumento transitório de bilirrubina	elevação de transaminases desordens gastrintestinais e icterícia
		danoprevir + PEG-IFN/RBV		elevação de transaminases
		grazoprevir + PEG-IFN/RBV		elevação de transaminases
		telaprevir + PEG-IFN/RBV		
		boceprevir + PEG-IFN/RBV		
	NS5A	daclatasvir + PEG-IFN/RBV		cefaleia, náusea e diarreia
	NS5B	sofosbuvir + PEG-IFN/RBV ou RBV	fadiga, cefaleia e náusea. Bradicardia grave em associação com outro antiviral e amiodarona	
ASSOCIAÇÕES ENTRE AAD	NS5B + NS5A	sofosbuvir + daclatasvir	Fadiga, cefaleia e náusea. Identificaram-se as seguintes alterações em parâmetros bioquímicos: diminuição dos níveis séricos de fósforo e aumento de glicemia	
	NS5B + NS3/NS4	sofosbuvir + simeprevir	Alterações foram identificadas nos seguintes parâmetros bioquímicos: glicemia (hiperglicemia, moderada), bilirrubina e concentração de amilase (ambos elevados). Em cirróticos: rash, fadiga, cefaleia, náusea e prurido.	



O uso da associação entre sofosbuvir e simeprevir foi relacionado a um baixo número de reações adversas graves (menos de 5%)<sup>vi</sup>. Alterações foram identificadas nos seguintes parâmetros bioquímicos: glicemia (hiperglicemia, moderada), bilirrubina e concentração de amilase (ambos elevados). Os eventos adversos<sup>vii</sup> mais graves foram identificadas em poucos indivíduos que fizeram uso da associação por 24 semanas e são assim descritos: ruptura da retina, coledocolitíase, toxicidade ao álcool e a narcóticos e anemia [63]. Em pacientes com cirrose compensada a associação foi bem tolerada e as principais reações adversas relatadas foram as seguintes: *rash*, fadiga, cefaleia, náusea e prurido. Identificou-se um paciente com aumento transitório na bilirrubina [64]. A utilização da associação entre sofosbuvir e daclatasvir foi geralmente bem tolerada e as reações adversas mais comuns foram fadiga, cefaleia e náusea. Identificaram-se as seguintes alterações em parâmetros bioquímicos: diminuição dos níveis séricos de fósforo e aumento de glicemia. Eventos adversos graves registrados foram gastroenterite, colite, derrame, falência renal, ansiedade, exacerbação de psoríase e hipocalcemia [111].

Em resumo, as reações adversas mais comuns entre os novos medicamentos constantes na proposta de tratamento podem ser destacadas como:

- Sofosbuvir:
  - Em associação com Ribavirina: cefaleia, fadiga;
  - Em associação com PEG-IFN: insônia, anemia.
- Simeprevir:
  - Em associação com PEG-IFN/RBV: *rash* cutâneo, prurido, náuseas, hiperbilirrubinemia transitória sem alteração de marcadores de função hepática.
- Daclatasvir:
  - Em associação com PEG-IFN/RBV: rash cutâneo, fotossensibilidade, prurido e náuseas.

Todavia, como emonstrado no Quadro 7, deve-se salientar que os novos agentes discutidos apresentam um melhor perfil de efeitos adversos quando comparados aos regimes de PEG/RBV e inibidores de protease de primeira geração (como o telaprevir e boceprevir) [58]. Nesse contexto, até mesmo em comparação direta com agentes da mesma classe, agentes de segunda geração, como o simeprevir, apresentam uma frequência menor de incidência de eventos adversos comparado ao telaprevir: 69% (261/379) vs 86% (330/384) [72].

---

<sup>vi</sup> exceto pelo aumento de amilase sérica que ocorreu em até 7% dos pacientes. Não foram registrados casos clínicos de pancreatite.

<sup>vii</sup> Não foram relacionados ao uso dos medicamentos.



#### 4.4. Avaliação econômica

No material encaminhado ao DGITS, não foi produzido um estudo formal de custo-efetividade de acordo com diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde [122]. Entretanto, foram traçadas considerações com uma análise de custo dos dos esquemas de tratamento que se pretende incorporar para o tratamento de hepatite C, as quais são aqui retratadas.

##### **Custos dos tratamentos padronizados no SUS**

O tratamento da hepatite C realizado com interferon peguilado possui como principal determinante o genótipo do vírus. Conforme o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C, publicado em 2011, e Suplementos 1 e 2 publicados em 2013, apresentam-se as seguintes modalidades de tratamento:

- Genótipo 1: interferon peguilado (PEG-IFN), ribavirina (RBV) e boceprevir (BOC) ou telaprevir (TEL) por 48 semanas.
- Genótipo 2 e 3: PEG-IFN/RBV por 24 semanas
- Genótipos 4 e 5: PEG-IFN/RBV por 48 semanas

Para elucidar o custo destas modalidades de tratamento realizaram-se cálculos com os números tratamentos dispensados, obtidos diretamente com as Coordenações de Hepatites Virais das Unidades da Federação até setembro de 2014 e valores de compra recentes, obtidos com na área de Logística do DDST/AIDS/HV-MS, alcançando-se os valores com a seguinte fórmula:

**[nome do medicamento]: [posologia]**  
**[preço por unidade] \* [posologia dia/semana]**  
**Custo: [custo total do medicamento]**

Com base nisso, foram apresentadas as estimativas de custos de tratamento de hepatite C por paciente:

- Genótipo 1 (BOC): Entre **R\$ 52.670,88** (Peg2a) a **R\$ 53.043,88** (Peg2b);
- Genótipo 1 (TEL): Entre **R\$ 52.328,16** (Peg2a) a **R\$ 53.701,16** (Peg2b);
- Genótipos 2 e 3: Entre **R\$ 5.878,08** (Peg2a) a **R\$ 6.064,58** (Peg2b);
- Genótipos 4 e 5: Entre **R\$ 11.662,08** (Peg2a) a **R\$ 12.129,16** (Peg2b);

O tratamento da hepatite C também pode necessitar de outros medicamentos injetáveis. A posologia destes medicamentos é variada, mas configura custos importantes no tratamento, como o uso da alfaetopina e da filgrastima.



### **Custos dos novos tratamentos<sup>viii</sup>**

São estimativas de custos de tratamento de hepatite C com a inclusão dos agentes sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir, por paciente:

- **Genótipo 1a:**
  - Sofosbuvir + simeprevir por 12 semanas: R\$ 25.200,00
  - Sofosbuvir + daclastavir por 12 semanas R\$ 24.240,00
- **Genótipo 1b:**
  - Sofosbuvir + daclastavir por 24 semanas R\$ 48.480,00
  - PEG-IFN/RBV + daclatasvir por 24 semanas: R\$ 16.080,00
- **Genótipo 2:**
  - Sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas: R\$ 18.047,04
- **Genótipo 3:**
  - Sofosbuvir + daclastavir por 12 semanas R\$ 24.240,00
  - Sofosbuvir + daclastavir por 24 semanas R\$ 48.480,00
- **Genótipo 4:**
  - PEG-IFN/RBV + daclatasvir por 24 semanas: R\$ 16.080,00

O demandante ressalta que, independente da opção terapêutica para o genótipo 1, todas são significativamente mais econômicas que o atual custo da terapia tripla por 48 semanas (> **R\$ 52.000,00**) com índices de RVS superiores ao atual tratamento com boceprevir ou telaprevir. A elevada participação do genótipo 1 na casuística brasileira (65%) também é de fundamental importância, pois os novos medicamentos podem reduzir o custo de tratamento desses pacientes em mais da metade do valor atual. Além disso, a ampliação de uso aos demais genótipos permite eliminar ou reduzir o tempo de tratamento com interferon com melhores taxas de RVS e adesão ao tratamento. Tais estimativas de custo foram revisadas e atualizadas (ex: taxa de câmbio) na elaboração de uma estimativa de impacto orçamentário, a seguir.

<sup>viii</sup> UTILIZANDO COMO REFERÊNCIA PROPOSTAS COMERCIAIS E CÂMBIO USD: BRL DE 1: 2,4



#### 4.5. Análise de Impacto Orçamentário

Para a elaboração do impacto orçamentário, foram construídos dois cenários de acordo com a utilização de diferentes possibilidades de tratamento (esquemas terapêuticos) propostas. Dessa forma, uma vez que os diferentes esquemas terapêuticos estão associados a custos diferenciados foram contruídos cenários com os custos mínimos e máximos, para que se pudesse calcular a razão incremental de impacto orçamentário.

Os seguintes pressupostos foram utilizados na elaboração do impacto orçamentário: foi considerado o preço da alfapeginterferona 2a 180mg em todos os tratamentos com alfapeginterferona, foi observado que mais de 70% dos pacientes atualmente utilizam essa apresentação. Não foram considerados os gastos com os medicamentos filgastrima e alfaepoetina, que são utilizados para combater efeitos adversos dos tratamentos por não haver uma posologia fixa para cada paciente, dependendo da reação a cada um dos medicamentos, além de que os novos tratamentos advogam menores incidências desses eventos adversos.

Foram incluídos no impacto pacientes com todos os genótipos do vírus, com e sem cirrose, além de porcentagem de coinfectados pelo HIV-1, assumindo frequências coerentes com o Boletim Epidemiológico de hepatites virais do Ministério da Saúde [123]. Utilizou-se um quantitativo de 15.000 tratamentos a serem ofertados no ano de 2015, de acordo com estimativas comunicadas pela área técnica do MS. O quantitativo foi dividido entre os genótipos 1 (subtipos 1a e 1b), 2, 3 e 4 (Tabelas 1 e 2). Além disso, foram assumidos os cenários conservadores de que 70% dos indivíduos seriam previamente tratados e de que 10% seriam coinfectados pelo HIV [123]. Os custos dos medicamentos (Tabela 3) foram obtidos a partir de bases de dados de registros de compras federais para os medicamentos já incorporados e das propostas das empresas para os medicamentos que se pretende incorporar.

**TABELA 1.** FREQUÊNCIA RELATIVA DE TRATAMENTOS POR SUBGRUPOS DE PACIENTES

Subgrupos	Frequência
Genótipo 1a	32,5%
Genótipo 1b	32,5%
Genótipo 2	4,5%
Genótipo 3	30%
Genótipo 4	0,5%

**Fonte:** Adaptado de DST-AIDS-HV, 2012 [123].



Os esquemas posológicos e tempos de tratamento foram extraídos do novo protocolo proposto assim como na seção “avaliação econômica”. Dessa forma calcularam-se os custos dos tratamentos novos por paciente para os diferentes genótipos (Apêndice D). O horizonte temporal considerado foi o de um ano.

**TABELA 2.** QUANTITATIVO DE TRATAMENTOS POR GENÓTIPO E OUTRAS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Genótipo	Experimentado	HIV	Quantidade	Total
Genótipo 1a	Não	Não	1316	4.875
Genótipo 1a	Sim	Não	3071	
Genótipo 1a	Não	Sim	146	
Genótipo 1a	Sim	Sim	341	
Genótipo 1b	Não	Não	1316	4.875
Genótipo 1b	Sim	Não	3071	
Genótipo 1b	Não	Sim	146	
Genótipo 1b	Sim	Sim	341	
Genótipo 2	Não	Não	182	675
Genótipo 2	Sim	Não	425	
Genótipo 2	Não	Sim	20	
Genótipo 2	Sim	Sim	47	
Genótipo 3	Não	Não	1215	4.500
Genótipo 3	Sim	Não	2835	
Genótipo 3	Não	Sim	135	
Genótipo 3	Sim	Sim	315	
Genótipo 4	Não	Não	75	75
Total			15.000	15.000

Fonte: Adaptado de DST-AIDS-HV, 2012 [123].

Por meio dessas informações, calcularam-se os custos totais dos tratamentos atual e proposto e o impacto orçamentário em cada cenário. Dessa forma, a estimativa de recursos necessários para o tratamento de 15.000 pacientes com as novas propostas de tratamento variou de R\$ 578 milhões a R\$ 671 milhões, aproximadamente (Tabela 4).

**TABELA 3. CUSTOS DOS MEDICAMENTOS ADOTADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

<b>Medicamento</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Valor unitário</b>	<b>Fonte</b>
<b>Alfaepoetina 10.000 UI injetável</b>	Frasco-ampola	R\$ 23,07	Repasse CEAF 1B
<b>Alfainterferona 2b 3.000.000 UI injetável</b>	Frasco-ampola	R\$ 21,92	DAF
<b>Alfapeginterferona 2a 180 mcg</b>	Seringa preenchida	R\$ 241,00	DOU 29/07/2015
<b>Alfapeginterferona 2b 80 mcg</b>	Frasco-ampola	R\$ 240,18	DOU 28/06/2013
<b>Alfapeginterferona 2b 100 mcg</b>	Frasco-ampola	R\$ 260,77	DOU 28/06/2014
<b>Alfapeginterferona 2b 120 mcg</b>	Frasco-ampola	R\$ 284,79	DOU 28/06/2015
<b>Boceprevir 200 mg</b>	Cápsula	R\$ 13,12	(USD 4,99)DOU 25/02/2015
<b>Filgrastim 300 mcg injetável</b>	Solução injetável	R\$ 58,95	DOU 25/04/2014
<b>Ribavirina 250 mg</b>	Cápsula	R\$ 0,14	DAF
<b>Telaprevir 375 mg</b>	Comprimido	R\$ 80,50	DOU 22/05/2015
<b>Sofosbuvir</b>	Comprimido	R\$ 280,13	Proposta da empresa
<b>Daclatasvir</b>	Comprimido	R\$ 97,11	Proposta da empresa
<b>Simeprevir</b>	Comprimido	R\$ 112,05	Proposta da empresa

**Notas:** 1. Taxa de câmbio calculada de acordo com a média simples das últimas 30 cotações diárias disponíveis do fechamento Ptax do dólar americano. Calculada em 15/04/2015. 2. Preço tratamento sofosbuvir USD 7.500 por 84 comprimidos. Preço tratamento simeprevir USD 3.000 por 84 comprimidos. Preço tratamento daclatasvir USD 2.600 por 84 comprimidos.

**TABELA 4.** ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C

GENÓTIPO	EXPERIMENTADO	HIV	PACIENTES (N)	GASTO TOTAL MÍNIMO		GASTO TOTAL MÁXIMO	
<b>1a</b>	NÃO	NÃO	1.316	R\$	41.029.569,36	R\$	42.654.502,80
<b>1a</b>	SIM	NÃO	3.071	R\$	99.527.173,20	R\$	191.471.323,68
<b>1b</b>	NÃO	NÃO	1.316	R\$	28.892.115,72	R\$	28.892.115,72
<b>1b</b>	SIM	NÃO	3.071	R\$	191.471.323,68	R\$	191.471.323,68
<b>1</b>	NÃO	SIM	293	R\$	9.117.682,08	R\$	9.117.682,08
<b>1</b>	SIM	SIM	683	R\$	42.549.183,04	R\$	42.549.183,04
<b>2</b>	SIM/NÃO	NÃO	608	R\$	14.097.645,00	R\$	14.097.645,00
<b>2</b>	NÃO	SIM	20	R\$	469.921,50	R\$	469.921,50
<b>2</b>	SIM	SIM	47	R\$	2.192.967,00	R\$	2.192.967,00
<b>3</b>	SIM/NÃO	NÃO	4.050	R\$	126.244.828,80	R\$	126.244.828,80
<b>3</b>	SIM/NÃO	SIM	450	R\$	20.885.400,00	R\$	20.885.400,00
<b>4</b>	NÃO	NÃO	75	R\$	1.646.274,40	R\$	1.646.274,40
<b>TOTAL</b>			<b>15.000</b>	<b>R\$ 578.124.083,78</b>		<b>R\$ 671.693.167,70</b>	





## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As associações entre antivirais de ação direta representam um avanço no tratamento da hepatite C, principalmente em indivíduos que eram refratários ou intolerantes a terapias baseadas em interferon e ribavirina. Em variadas situações, os estudos demonstram taxas de RVS com o uso das associações entre 80 e 100% dependendo de características do paciente, como a presença de cirrose, o genótipo infectante e da utilização ou não de tratamento prévio.

Existem evidências de que na infecção pelo genótipo 1, subtipos 1a e 1b, o uso de associações entre sofosbuvir e simeprevir ou daclatasvir resultaram em taxas de resposta de 95 a 100%. Em pacientes com o subtipo 1a, com cirrose, previamente tratados (com falha ao uso de PEG-IFN/RBV) ou não, o tratamento com sofosbuvir e simeprevir resultou em taxas de RVS maiores que 90%. Em pacientes com o genótipo 1b ou 1a, virgens de tratamento ou com falha em tratamento prévio com telaprevir, o uso de sofosbuvir e daclatasvir também resultou em taxas de RVS superiores a 90%. Para o tratamento de infecções pelo mesmo genótipo as taxas de resposta para telaprevir e boceprevir variam entre 66 a 75% em pacientes virgens de tratamento e de 46 a 66% em pacientes tratados previamente. Não foram identificadas nos estudos a ocorrência reações adversas graves ou clinicamente relevantes relacionadas ao uso dos novos medicamentos, como observado com os inibidores de protease: telaprevir e boceprevir em associação com PEG-IFN/RBV. As novas associações de antivirais de ação direta podem ser usadas em pacientes com cirrose compensada, contraindicados para o tratamento com os inibidores de protease. Adicionalmente espera-se que a adesão aos novos esquemas terapêuticos seja maior, visto o melhor perfil de segurança e a conveniência do paciente. Em pacientes infectados pelo genótipo 2, a utilização de sofosbuvir em associação com ribavirina por 12 semanas resultou em taxas de RVS de 90 a 97% em indivíduos sem cirrose e de 80 a 88% com cirrose. Na infecção pelo genótipo 3, o uso de daclatasvir em associação com sofosbuvir por 12 semanas resultou em taxas de RVS maiores que 90% em virgens de tratamento e 86% em indivíduos tratados previamente, sem cirrose. Naqueles com cirrose, atingiram-se taxas de resposta de 92 e 60% em virgens e previamente tratados com o uso de sofosbuvir e ribavirina por 24 semanas, respectivamente. É importante ressaltar que sofosbuvir e daclatasvir são pangenotípicos, e, no caso do sofosbuvir, há possibilidade de associação com vários outros antivirais, reduzindo assim a resistência viral.

Para o tratamento de infectados pelo genótipo 1, os preços propostos pelas empresas para o tratamento de 12 semanas com as novas associações é inferior ao que se gasta com a terapia tripla com telaprevir ou boceprevir e semelhante ao que já se gasta hoje com o mesmo



tratamento por 24 semanas. Dessa forma, as evidências disponíveis tendem a um balanço favorável ao uso dos novos agentes antivirais de ação direta no tratamento de hepatite C crônica no SUS, em função das altas taxas de RVS obtidas em pacientes infectados pelos genótipos mais prevalentes no Brasil (genótipos 1 e 3), da possibilidade de utilização em pacientes coinfectados e com cirrose sem perda substancial da eficácia e com redução de reações adversas graves ou clinicamente relevantes. No entanto, os estudos disponíveis refletem as condições da pesquisa clínica, podendo, os resultados de vida real serem inferiores àqueles, motivo pelo qual o monitoramento dos resultados e a busca por novas evidências devem ser valorizados. Por fim, a estratégia de priorização do tratamento de indivíduos com fibrose avançada é coerente com o contexto da escassez de recursos e da organização da rede de atenção à essa população no SUS.

## **6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Pelo exposto, e apesar das limitações metodológicas das evidências científicas analisadas, os membros da CONITEC, em sua 35ª reunião ordinária, considerando as melhores taxas de RVS obtidas com os novos agentes, o balanço favorável de riscos e benefícios e os custos associados aos tratamentos propostos, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS dos medicamentos daclatasvir, sofosbuvir e simeprevir para o tratamento da hepatite viral C. Tal recomendação fica condicionada:

- i. à revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de hepatite viral C;
- ii. à priorização dos indivíduos com fibrose avançada (METAVIR F3 ou F4);
- iii. ao devido esclarecimento dos pacientes sobre os objetivos do tratamento, benefícios esperados e riscos;
- iv. às propostas de preço apresentadas pelos fabricantes independente de volumes mínimos de compra;
- v. à exclusão dos medicamentos boceprevir e telaprevir em revisão do PCDT;
- vi. aos esforços do Ministério da Saúde para a obtenção de dados de efetividade e segurança após sua implementação no SUS; e
- vii. à revisão deste documento frente a fatos novos, novas evidências em prol do aperfeiçoamento do tratamento da hepatite C no SUS

Ressalta-se que os pacientes já em uso ou que iniciarão o uso dos medicamentos boceprevir e telaprevir terão seu tratamento garantido mediante os critérios do PCDT vigente,



sem qualquer prejuízo até a efetiva implementação dos novos tratamentos. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.



## 7. REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C Information for Health Professionals [Internet]. 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm>
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* [Internet]. 1989 Apr 21 [cited 2015 Apr 17];244(4902):359–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2523562>
3. Lavanchy D. Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Apr 24];22(6):991–1008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187863>
4. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2015 Apr 24];32(3):492–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170959>
5. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Jan 25];29 Suppl 1:74–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207969>
6. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
7. Mesquita FC. MESA REDONDA: POLITICA PÚBLICA PARA ENFRENTAMENTO DAS HEPATITES VIRAIS. XVII Congresso Médico Amazônico. Belém; 2014.
8. Burattini MN. Apresentação do Modelo Matemático de Hepatites. Reunião de Vigilância Epidemiológica de HIV/AIDS. Brasília; 2014.
9. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Apr 24];17(2):107–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091831>
10. DATASUS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN [Internet]. 2014. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb>
11. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST A e HV. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecção pelos vírus das hepatite s A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares. Recife: Ministério da Saúde; 2010.
12. Hope VD, McVeigh J, Marongiu A, Evans-Brown M, Smith J, Kimergård A, et al. Prevalence of, and risk factors for, HIV, hepatitis B and C infections among men who inject image and performance enhancing drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open*



- [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Apr 24];3(9):e003207. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3773656&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Mesquita F. Aids e drogas injetáveis. In: Lancetti A, editor. Saúde Loucura 3. São Paulo: Hucitec; 1991. p. 46–53.
  14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de aconselhamento em hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
  15. Varella D. Estação Carandiru. São Paulo: Companhia das Letras; 1999.
  16. Singh S. Sexual co-transmission of HIV, hepatitis B, and hepatitis C viruses. Sex Transm Infect [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2015 Apr 24];76(4):317–317. Available from: <http://sti.bmj.com/cgi/doi/10.1136/sti.76.4.317>
  17. Walsh N. A review of viral hepatitis and HIV coinfection among injecting drug users and assessment of priorities for future activities. 2009.
  18. Farrell GC. New hepatitis C guidelines for the Asia-Pacific region: APASL consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2007 May [cited 2015 Apr 24];22(5):607–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444844>
  19. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari F V. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. J Exp Med [Internet]. 2001 Nov 19 [cited 2015 Apr 24];194(10):1395–406. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2193681&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  20. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. Hepatology [Internet]. 1999 Mar [cited 2015 Apr 17];29(3):908–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10051497>
  21. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD Practice Guidelines: Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C [Internet]. AASLD; 2014. Available from: [www.aasld.org](http://www.aasld.org)
  22. The European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection [Internet]. EASLD; 2014. Available from: [www.easl.eu](http://www.easl.eu)
  23. World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection [Internet]. Geneva, editor. World Health Organization; 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263483/>
  24. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. J Hepatol [Internet]. 1999 Jan [cited 2015 Apr 24];31 Suppl 1:17–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10622555>



25. Naveira M, Barbosa J, Sereno L, Domanico A, Mesquita F, de Souza LA. 12 years of universal access to hepatitis C treatment: Brazil's comprehensive response. *J Int Assoc Provid AIDS Care* [Internet]. [cited 2015 Apr 24];13(6):560–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25158974>
26. Mincis R, Mincis M. *Gastroenterologia & Hepatologia - Diagnóstico e Tratamento*. 4th ed. São Paulo: Leitura Médica; 2008.
27. Charlton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2001 Sep [cited 2015 Apr 24];1(3):197–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102252>
28. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* [Internet]. 1998 Jan 30 [cited 2015 Apr 24];75(3):347–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455792>
29. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* [Internet]. 1997 Mar 22 [cited 2015 Jan 11];349(9055):825–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9121257>
30. Ferraz ML, Narciso-Schiavon J, Silva AE. *Hepatologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar*. 2nd ed. Baueri: Manole; 2009.
31. Brasileiro GF. *Bogliolo Patologia*. 8th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
32. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST A e HV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Available from: [http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/protocolo\\_clinico\\_e\\_diretrizes\\_therapeuticas\\_para\\_hepatite\\_viral\\_c\\_e\\_coinfeccoes](http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/protocolo_clinico_e_diretrizes_therapeuticas_para_hepatite_viral_c_e_coinfeccoes)
33. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST A e HV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções - Suplemento 1 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Available from: [http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/protocolo\\_clinico\\_e\\_diretrizes\\_therapeuticas\\_para\\_hepatite\\_viral\\_c\\_e\\_coinfeccoes](http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/protocolo_clinico_e_diretrizes_therapeuticas_para_hepatite_viral_c_e_coinfeccoes)
34. Varaldo CN. Hepatite C: uma bomba relógio na saúde dos brasileiros [Internet]. 2014. Available from: [http://www.hepato.com/p\\_otimismo/015\\_otimismo\\_port.php](http://www.hepato.com/p_otimismo/015_otimismo_port.php)
35. Summers BB, Beavers JWF, Klibanov OM. Sofosbuvir, a novel nucleotide analogue inhibitor used for the treatment of hepatitis C virus. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Apr 24];66(12):1653–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175944>
36. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of Hepatitis C. *JAMA* [Internet]. 2014 Aug 13 [cited 2014 Aug 13];312(6):631. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25117132>



37. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. OLYSIO (simeprevir) - Bula do profissional de saúde aprovada pela ANVISA [Internet]. 2015. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)
38. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. SOVALDI (sofosbuvir) - Bula do profissional de saúde aprovada pela ANVISA [Internet]. 2015. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)
39. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. DAKLINZA (daclatasvir) - Bula do profissional de saúde aprovada pela ANVISA [Internet]. 2015. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)
40. Smith MA, Chan J, Mohammad RA. Ledipasvir-Sofosbuvir: Interferon-/Ribavirin-Free Regimen for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Apr 1];49(3):343–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515863>
41. Quigley JM, Bryden PA, Scott DA, Kuwabara H, Cerri K. Relative efficacy and safety of simeprevir and telaprevir in treatment-naïve hepatitis C-infected patients in a Japanese population: A Bayesian network meta-analysis. *Hepatol Res* [Internet]. 2015 Jan 6 [cited 2015 Apr 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559771>
42. Childs-Kean LM, Hand EO. Simeprevir and Sofosbuvir for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. *Clin Ther* [Internet]. 2015 Jan 16 [cited 2015 Jan 26];37(2):243–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601269>
43. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM* [Internet]. 2014 Sep 19 [cited 2014 Oct 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239762>
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Interferon-free Regimens for Genotype 1 Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa; 2014 p. 28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0070660/>
45. Liu X, Wang Y, Zhang G, Li N, Zhu Q, Chang H, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014 Aug [cited 2015 Apr 1];44(2):145–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034873>
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sofosbuvir (Sovaldi): Sofosbuvir is Indicated for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) Infection in Adult Patients With Compensated Liver Disease, Including Cirrhosis [Internet]. Ottawa; 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253709/>
47. Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* [Internet]. 2012 May [cited 2015 Apr 1];61 Suppl 1:i36–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504918>



48. Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Bloom A. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. Uptodate [Internet]. Wolters Kluwer Health; 2014. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection>
49. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults. Comp Eff Rev [Internet]. 2012;(76). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115347/>
50. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. Value Health. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2008;11(5):956–64.
51. EUnetHTA. GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct an indirect comparisons. 2013. p. 1–34.
52. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott D a, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. Value Health. 2011 Jun;14(4):429–37.
53. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M CD. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
54. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value Health. 2011 Jun;14(4):417–28.
55. Van Valkenhoef G, Lu G, de Brock B, Hillege H, Ades a. E, Welton NJ. Automating network meta-analysis. Res Synth Methods. 2012 Dec 23;3(4):285–99.
56. Brooks SP, Gelman A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. J Comput Graph Stat. 1998;7(4):434–55.
57. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, Abrams KR. Bayesian methods in health technology assessment: a review. Health Technol Assess. 2000 Jan;4(38):1–130.
58. Pol S, Corouge M, Sogni P. Oral antiviral therapies for chronic hepatitis C infection. Ther Adv Infect Dis [Internet]. 2013 Jun [cited 2015 Apr 24];1(3):107–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4040722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Akiyama MJ, Piotrowski JI, Roytman MM, Chan SMA, Hong LK, Huddleston L, et al. New Triple Therapy for Chronic Hepatitis C: Real Life Clinical Experience in a Community Setting. Hawai'i J Med Public Heal [Internet]. University Clinical, Education & Research Associate (UCERA); 2013 Sep;72(9 Suppl 4):6–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3764547/>





60. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Caruntu F, Motoc A, Arama V, et al. A real life boceprevir use in treatment-experienced HCV genotype 1 patients with advanced fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Apr 23];23(1):45–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24689096>
61. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jul [cited 2015 Apr 23];147(1):132–142.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704719>
62. CADTH. Holkira (Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence. *Rapid Response Rep Summ with Crit Apprais* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072258/>
63. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 26 [cited 2014 Sep 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25078309>
64. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The Combination of Simeprevir and Sofosbuvir Is More Effective Than That of Peginterferon, Ribavirin, and Sofosbuvir for Patients With Hepatitis C-Related Child's Class A Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Apr [cited 2015 Apr 27];148(4):762–770.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557952>
65. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* [Internet]. [cited 2015 Mar 14];312(4):353–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038354>
66. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2014 Aug 2 [cited 2014 Nov 19];384(9941):414–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907224>
67. Tassé MJ, Aman MG, Hammer D, Rojahn J. The Nisonger Child Behavior Rating Form: age and gender effects and norms. *Res Dev Disabil*. 17(1):59–75.
68. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky V V, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2014 Aug 2 [cited 2014 Nov 2];384(9941):403–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907225>



69. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jun [cited 2015 Apr 10];146(7):1669–79.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602923>
70. Janssen Pharmaceutical K.K. A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Participants Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy [Internet]. NCT01288209. [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); 2013. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288209>
71. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Coinfected With HCV Genotype 1 and HIV-1: A Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Sep 5 [cited 2014 Oct 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25192745>
72. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Apr 24];15(1):27–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482330>
73. Ferenci P, Asselah T, Foster GR, Zeuzem S, Sarrazin C, Moreno C, et al. 1416 FALDAPREVR PLUS PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN IN CHRONIC HCV GENOTYPE-1 TREATMENT-NAÏVE PATIENTS: FINAL RESULTS FROM STARTVERSO1, A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III TRIAL. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2015 Apr 27];58:S569–S570. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827813614154>
74. Cartwright EJ, Miller L. Novel drugs in the management of difficult-to-treat hepatitis C genotypes. *Hepat Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Apr 27];5:53–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3953740&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Merck Sharp & Dohme Corp. Vaniprevir Administered With Pegylated-interferon and Ribavirin in Japanese Treatment-Naïve Chronic Hepatitis C Participants (MK-7009-043) [Internet]. NCT01370642. 2014. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01370642>
76. Merck Sharp & Dohme Corp. Study of Vaniprevir Plus PegIntron®/Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C Who Relapsed After Treatment (MK-7009-044) [Internet]. NCT01405937. 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405937>
77. Jacobson I. STARTVerso3: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of faldaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection. The Liver Meeting®, the 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2013.



78. Merck Sharp & Dohme Corp. Vaniprevir Plus PegIntron®/Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C Who Are Non-responders to Previous Treatment (MK-7009-045) [Internet]. NCT01405560. 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405560>
79. Sulkowski MS, Bourlière M, Bronowicki J-P, Asselah T, Pawlotsky J-M, Shafran SD, et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology* [Internet]. 2013 Jun [cited 2015 Apr 27];57(6):2155–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504636>
80. Janssen Infectious Diseases BVBA. VX-950-C211 - A Dosing Regimen Study (Twice Daily Versus Every 8 Hours) of Telaprevir in Treatment-naïve Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. NCT01241760. 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01241760>
81. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 23 [cited 2015 Apr 27];364(25):2405–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696307>
82. Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Apr 27];56(1):78–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827730>
83. Merck Sharp & Dohme Corp. The Effect of Boceprevir in Russian Participants Diagnosed With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08160) [Internet]. NCT01425203. 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01425203>
84. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Aug 28 [cited 2015 Apr 3];376(9742):705–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692693>
85. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 31 [cited 2015 Mar 14];364(13):1195–206. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3766849&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
86. O213: Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. *J Viral Hepat* [Internet]. 2014 Oct 8 [cited 2015 Apr 27];21:7–8. Available from: [http://doi.wiley.com/10.1111/jvh.12332\\_8](http://doi.wiley.com/10.1111/jvh.12332_8)
87. Gilead Sciences. Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection [Internet]. NCT01896193. 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896193>



88. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 May 16 [cited 2015 Feb 28];368(20):1878–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607594>
89. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, Zamora F-X, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2015 Feb 3 [cited 2015 Feb 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25659285>
90. Kowdley K V, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2015 Feb 25];370(20):1879–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720702>
91. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2015 Feb 21];370(20):1889–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725239>
92. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr 17 [cited 2015 Mar 14];370(16):1483–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725238>
93. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 22 [cited 2015 Apr 27];370(21):1983–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795200>
94. Feld JJ, Kowdley K V, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr 24 [cited 2015 Apr 17];370(17):1594–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720703>
95. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Aug [cited 2015 Apr 27];147(2):359–365.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24818763>
96. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 22 [cited 2015 Apr 27];370(21):1973–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725237>
97. Chayama K, Suzuki F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Kawakami Y, et al. All-oral Dual Combination of Daclatasvir plus Asunaprevir Compared with Telaprevir plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-naïve Japanese Patients Chronically infected



- with HCV Genotype 1b: Results from a Phase 3 Study. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston; 2014.
98. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng C-Y, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 26 [cited 2014 Oct 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25078304>
  99. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jun [cited 2015 Apr 27];59(6):2083–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4315868&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  100. Jensen D, Sherman KE, Hézode C, Pol S, Zeuzem S, Ledinghen V de, et al. Daclatasvir and asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1 or 4 non-responders. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Feb 19 [cited 2015 Apr 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703086>
  101. Everson G. Daclatasvir in combination with asunaprevir and BMS-791325 for prior null responders with chronic HCV genotype 1 infection. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [Internet]. Boston; 2014. Available from: <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61987/doctor.gregory.everson.daclatasvir.in.combination.with.asunaprevir.and.html>
  102. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki J-P, Lohse AW, Müllhaupt B, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2015 Apr 27];369(7):630–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944300>
  103. Zeuzem S, Dufour J-F, Buti M, Soriano V, Buynak RJ, Mantry P, et al. Interferon-free treatment of chronic hepatitis C with faldaprevir, deleobuvir and ribavirin: SOUND-C3, a Phase 2b study. *Liver Int* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Apr 27];35(2):417–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25263751>
  104. Wyles DL, Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Shiffman ML, Pol S, Herring RW, et al. All-oral combination of ledipasvir, vedoprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 HCV infection. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jul [cited 2015 Apr 27];60(1):56–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501005>
  105. Feld JJ, Jacobson IM, Jensen DM, Foster GR, Pol S, Tam E, et al. Randomized study of danoprevir/ritonavir-based therapy for HCV genotype 1 patients with prior partial or null responses to peginterferon/ribavirin. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Apr 27];62(2):294–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239078>
  106. Everson G, Cooper C, Hézode C, Shiffman ML, Yoshida E, Beltran-Jaramillo T, et al. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. *Liver Int* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Apr 27];35(1):108–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517252>



107. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous. *Lancet* [Internet]. 2015 Mar 21 [cited 2015 Apr 27];385(9973):1075–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467591>
108. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2014 Nov 11 [cited 2015 Feb 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467560>
109. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 22 [cited 2015 Apr 2];370(21):1993–2001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795201>
110. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 May 16 [cited 2015 Mar 14];368(20):1867–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607593>
111. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jan 16 [cited 2015 Feb 13];370(3):211–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428467>
112. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* [Internet]. 2015 Apr [cited 2015 Apr 27];61(4):1127–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614962>
113. Janssen R&D Ireland. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients (RESTORE) [Internet]. NCT01567735. 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01567735>
114. Gilead Sciences. Sofosbuvir Plus Ribavirin Administered for Either 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection [Internet]. NCT01838590. 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01838590>
115. Bristol-Myers Squibb. Phase III BMS-790052 Add-On to Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Naïve Hepatitis C [Internet]. NCT01448044. 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448044>
116. Bronowicki J-P, Ratziu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously





- untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Apr 27];61(6):1220–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038486>
117. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Stoeckl A, Gane EJ, Serfaty L, Bhanja S, et al. A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Apr 27];59(1):11–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439259>
118. Marcellin P, Cooper C, Balart L, Larrey D, Box T, Yoshida E, et al. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Apr 27];145(4):790–800.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23811112>
119. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* [Internet]. 2014 Jul 30 [cited 2014 Oct 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080450>
120. Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, et al. Daclatasvir plus Peginterferon and Ribavirin is Non-inferior to Peginterferon and Ribavirin Alone, and Reduces Duration of Treatment for HCV Genotype 2 or 3 Infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2014 Oct 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25311593>
121. U.S. 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 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>
122. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014. Available from: [http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Avaliacao\\_Economica.pdf](http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Avaliacao_Economica.pdf)
123. Brasil. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Hepatites Virais [Internet]. Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 174. Available from: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim\\_epidemiol\\_gico\\_hepatites\\_virais\\_2012\\_ve\\_12026.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiol_gico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf)

## APÊNDICE A: ANÁLISE CRÍTICA DAS DIRETRIZES CLÍNICAS - RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

As diretrizes da Diretriz da *American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD* [21] e da Diretriz da *European Association for the Study of the Liver – EASL* [22] foram avaliadas de forma pareada e independente de acordo com o domínio de Rigor de Desenvolvimento do instrumento AGREE II (disponível em: [www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org)). O Quadro 1 e Quadro 2 apresentam o resultado completo da avaliação.

**Quadro 1.** Avaliação da Diretriz da *American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD* [21] segundo o domínio de rigor de desenvolvimento do instrumento Agree II

Avaliador	Item 07		Item 08		Item 09		Item 10		Item 11		Item 12		Item 13		Item 14	
	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota
A	Apenas está claro uma fonte de busca, sem descrição dos termos e filtros utilizados, além dos resultados obtidos em outras bases.	2	Não é mencionado como foi feita a seleção (pareada?) e quais os critérios adotados. Apenas é descrito que não foram incluídos estudos que não estivessem em inglês e que se tratassem de pesquisa pré-clínica.	2	Não está claro se houve uma avaliação crítica das evidências, apenas são apresentados seus resultados.	3	Há uma descrição de que um subgrupo do painel preparou as recomendações e estas foram aprovadas por consenso em encontro com o painel completo. Todavia, não se mencionam os critérios adotados na elaboração das recomendações (ex. GRADE), nem de como foi alcançado o consenso (ex. delphi).	5	Os efeitos adversos dos tratamentos são descritos, os danos potenciais da condições clínicas são constantemente considerados nas recomendações.	6	As evidências de suporte de cada recomendação são descritas logo após a recomendação.	7	As sociedades médicas participantes tiveram acesso às recomendações finais e as revisaram antes da publicação.	7	Há uma descrição breve, todavia sem um cronograma claro.	5
B	Foram especificas as bases de dados onde foi feita a busca (PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science), junto com o período de tempo incluso e o número de resultados. Porém não foram especificados os termos usados nem a descrição da estratégia de busca. Bem escrito e fácil de encontrar, mas não há informação suficiente para replicar a busca.	4	Foram especificados como critérios de inclusão apenas artigos em inglês e partir de 2010. Artigos de revisão, estudos em ratos ou in vitro foram excluídos. Não foram mencionados critérios de seleção referentes à população-alvo, desfecho, delineamento do estudo (fora o que foi citado acima).	3	A qualidade das evidências foi avaliada em 3 níveis diferentes. Múltiplos ensaios clínicos randomizados ou meta-análises, um ensaio randomizado ou ensaios não randomizados, e opinião dos especialistas. Não foram mencionados critérios amplos sobre a metodologia dos estudos, adequação de desfechos, consistência dos resultados, direção dos resultados, magnitude do benefício vs. magnitude do risco e aplicabilidade no contexto clínico.	3	As recomendações foram feitas na diretriz foram feitas por um painel de especialistas. A diretriz descreve o processo de desenvolvimento das recomendações. Não ficou claro como o processo influenciou as recomendações finais, porém todas as recomendações feitas por especialistas passaram por uma revisão final das sociedades patrocinadoras antes de serem publicadas.	4	Foram descritos relatos de efeitos adversos e benefícios dos tratamentos recomendados. As recomendações refletem as considerações mencionadas, mas não foi feito um balanço claro entre os riscos e benefícios.	6	As recomendações estão associadas à descrição de uma evidência chave (normalmente ensaios clínicos). As recomendações estão ligadas à síntese de evidências, com alguns resultados presentes e referências dos artigos citados. Não ficou muito claro como a equipe associou e usou a evidência para formular as recomendações	5	A diretriz menciona que as recomendações foram revisadas pelas sociedades patrocinadoras Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) e International Antiviral Society–USA (IAS–USA). Porém, não ficou claro qual a finalidade, os métodos usados para conduzir a revisão e as informações obtidas na revisão externa.	2	Existe uma declaração de que a diretriz está atualizada, e que o painel de experts atualiza a diretriz periodicamente, porém não há menção do intervalo de tempo que as atualizações ocorrem. A metodologia para o procedimento mencionada é apenas que após as atualizações serem concordadas pelo painel de experts passarão pela sociedade de patrocinadores.	3
A + B		6		5		6		9		12		12		9		8



**Quadro 2.** Avaliação da Diretriz da *European Association for the Study of the Liver – EASL* [22] segundo o domínio de rigor de desenvolvimento do instrumento Agree II

Avaliador	Item 07		Item 08		Item 09		Item 10		Item 11		Item 12		Item 13		Item 14	
	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota	Comentário	Nota
A	Não há qualquer descrição do método utilizado para se coletar as evidências	1	Não há qualquer descrição do método utilizado para selecionar as evidências	1	Não está claro se houve de fato uma avaliação crítica das evidências	2	Não descrição de como e quem elaborou as recomendações e de como foi obtido o consenso	1	São discutidos os efeitos adversos e cuidados necessários ao se utilizar, sendo o dano potencial da ausência de tratamento muito superior.	6	As evidências para cada recomendação são apresentadas logo após as declarações	7	Não há menção sobre revisão externa.	1	Apesar de ser citada a necessidade constante de atualização, não há descrição de um processo ou cronograma previsto.	3
B	Não foram mencionadas as bases de dados, termos da busca, período, ou descrição da estratégia de busca.	1	Não foram mencionados critérios de inclusão e exclusão de estudos, apenas que as evidências foram avaliadas com a metodologia GRADE, e que o painel de especialistas considera a qualidade da evidencia para fazer recomendações	2	As evidências foram avaliadas com o método GRADE para avaliar a presença de vieses. O método leva em consideração vários aspectos para avaliar o risco de vies nos estudos porém nenhum deles está descrito no texto da diretriz	3	O único passo mencionado foi que as reomendações seriam feitas de acordo com o score obtido com a metodologia GRADE. Não foi descrito o processo de desenvolvimento de recomendações, o desfecho do processo, ou descrição de como o processo influenciou as recomendações.	2	Dados de benefícios e efeitos adversos foram considerados nas recomendações feitas, mas não foi feito um balanço completo entre efeitos adversos/benefícios	6	A diretriz descreve as evidências associadas a cada recomendação, que está relacionada com uma evidência-chave, sempre ligadas a síntese de evidências descritas após cada recomendação	7	Não foi mencionada revisão externa	1	É apenas mencionado que a diretriz será atualizada quando novas drogas receberem aprovação pela EMA. Não há um intervalo de tempo pré-estabelecido nem descrição da metodologia a ser utilizada para o processo de atualização.	3
A + B		2	0	3	0	5	0	3	0	12	0	14	0	2	0	6

## APÊNDICE B: ESTRATÉGIA DE BUSCA COMPLETA

A busca realizada na base de dados **MEDLINE** (via Pubmed), adotou os termos descritos no Quadro 1 com a seguinte combinação: (#1) and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) and (#17).

**Quadro 1.** Termos para busca de evidências no MEDLINE (via Pubmed).

ID	Elemento	Termos
1	Hepatite C	("Hepatitis C"[Mesh] OR "hepatitis C"[TIAB] OR "HCV"[TIAB] OR "Hepacivirus"[Mesh] OR "Hepacivirus"[TIAB])
2	Antivirais de ação direta	("direct acting antiviral"[TIAB] OR "direct acting antivirals"[TIAB] OR "directly acting antiviral"[TIAB] OR "directly acting antivirals"[TIAB] OR "DAA"[TIAB] OR "DAAs"[TIAB] OR "NS3/4A"[TIAB] OR "NS3"[TIAB] OR "NS4A"[TIAB] OR "NS5A"[TIAB] OR "NS5B"[TIAB] OR "interferon-free"[TIAB])
3	Simeprevir	("simeprevir" [Supplementary Concept] OR "simeprevir"[TIAB] OR "TMC 435350"[TIAB] OR "TMC435350"[TIAB] OR "Olysio" [TIAB] OR "TMC 435" [TIAB] OR "TMC435" [TIAB])
4	Daclatasvir	("BMS-790052" [Supplementary Concept] OR "daclatasvir"[TIAB] OR "BMS 790052" [TIAB] OR "BMS790052" [TIAB])
5	Sofosbuvir	("2-((5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-ylmethoxy)phenoxyphosphorylamino)propionic acid isopropyl ester" [Supplementary Concept] OR "sofosbuvir"[TIAB] OR "sovaldi" [TIAB] OR "GS 7977"[TIAB] OR "GS7977"[TIAB] OR "PSI 7977"[TIAB] OR "PSI7977"[TIAB])
6	3D	("ABT-450" [Supplementary Concept] OR "ABT 450"[TIAB] OR "ABT-267" [Supplementary Concept] OR "ABT 267"[TIAB] OR "ABT 333"[TIAB] OR "ABT-333" [Supplementary Concept] OR "paritaprevir"[TIAB] OR "dasabuvir"[TIAB] OR "ombitasvir"[TIAB])
7	Danoprevir	("danoprevir" [Supplementary Concept] OR "danoprevir"[TIAB] OR OR "ITMN 191"[TIAB] OR "ITMN191"[TIAB] OR "R7227"[TIAB] OR "R 7227"[TIAB] OR "RG7227"[TIAB] OR "RG 7227"[TIAB])
8	Faldaprevir	("N-((cyclopentyloxy)carbonyl)-3-methylvalyl-4-((8-bromo-7-methoxy-2-(2-(2-methylpropanoyl)amino)-1,3-thiazol-4-yl)quinolin-4-yl)oxy)-N-(1-carboxy-2-ethenylcyclopropyl)prolinamide" [Supplementary Concept] OR "faldaprevir"[TIAB] OR "BI201335"[TIAB] OR "BI 201335"[TIAB])
9	Asunaprevir	("asunaprevir" [Supplementary Concept] OR "asunaprevir" [TIAB] OR "BMS 650032"[TIAB] OR "BMS650032"[TIAB])
10	Ledipasvir	("ledipasvir" [Supplementary Concept] OR "ledipasvir"[TIAB] OR "GS-5885"[TIAB])
11	Vaniprevir	("MK-7009" [Supplementary Concept] OR "vaniprevir"[TIAB] OR "MK 7009"[TIAB] OR "MK7009"[TIAB])
12	Mericitabine	("2'-fluoro-2'-methyl-3',5'-diisobutyryldeoxycytidine" [Supplementary Concept] OR "mericitabine"[TIAB] OR "RG 7128"[TIAB] OR "RG7128"[TIAB] OR "R 7128"[TIAB] OR "R7128"[TIAB])
13	Setrobuvir	("setrobuvir"[TIAB] OR "ANA 598"[TIAB] OR "ANA598"[TIAB])
14	Sovaprevir	("sovaprevir"[TIAB] OR "ACH 1625"[TIAB] OR "ACH1625"[TIAB])
15	Samatasvir	("samatasvir"[TIAB] OR "IDX 719"[TIAB] OR "IDX719"[TIAB])
16	Outros agentes	("ACH 3102"[TIAB] OR "ACH3102"[TIAB] OR "GS 9451"[TIAB] OR "GS9451"[TIAB] OR "GS 9669"[TIAB] OR "GS9669"[TIAB] OR "GS 5816"[TIAB] OR "GS5816"[TIAB] OR "VX 222"[TIAB] OR "VX222"[TIAB] OR "VX 135"[TIAB] OR "VX135"[TIAB] OR "ABT 072"[TIAB] OR "ABT072"[TIAB] OR "BMS 791325"[TIAB] OR "BMS791325"[TIAB] OR "MK 5172"[TIAB] OR "MK5172"[TIAB] OR "MK 8742"[TIAB] OR "MK8742"[TIAB])
17	Ensaio clínico	(Therapy/Broad[filter])

A busca realizada na base de dados **CENTRAL** (via Biblioteca Cochrane - Wiley), adotou os termos descritos no Quadro 2 com a seguinte combinação: (#1) and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16).

**Quadro 2.** Termos para busca de evidências no CENTRAL (via Biblioteca Cochrane - Wiley)

ID	Elemento	Termos
1	Hepatite C	("hepatitis C" or "HCV" or "hepacivirus" or "liver fibrosis" or "cirrhosis":ti,ab,kw)
2	Antivirais de ação direta	"direct acting antiviral" or "direct acting antivirals" or "directly acting antiviral" or "directly acting antivirals" or "NS3/4A" or "NS3" or "NS4A" or "NS5A" or "NS5B" or "interferon-free":ti,ab,kw
3	Simeprevir	"simeprevir" OR "TMC 435350" OR "TMC435350" OR "Olysio" OR "TMC 435" OR "TMC435")
4	Daclatasvir	"BMS-790052" OR "daclatasvir" OR "BMS 790052" OR "BMS790052"
5	Sofosbuvir	"sofosbuvir" OR "sovaldi" OR "GS 7977" OR "GS7977" OR "PSI 7977" OR "PSI7977"
6	3D	"ABT 450" OR "ABT 267" OR "ABT 333" OR "paritaprevir" OR "dasabuvir" OR "ombitasvir"
7	Danoprevir	"danoprevir" OR "ITMN 191" OR "ITMN191" OR "R7227" OR "R 7227" OR "RG7227" OR "RG 7227"
8	Faldaprevir	"faldaprevir" OR "BI201335" OR "BI 201335")
9	Asunaprevir	"asunaprevir" OR "asunaprevir" OR "BMS 650032" OR "BMS650032"
10	Ledipasvir	"ledipasvir" OR "GS 5885" OR "GS5885"
11	Vaniprevir	"MK-7009" OR "vaniprevir" OR "MK 7009" OR "MK7009"
12	Mericitabine	"mericitabine" OR "RG 7128" OR "RG7128" OR "R 7128" OR "R7128"
13	Setrobuvir	"setrobuvir" OR "ANA 598" OR "ANA598"
14	Sovaprevir	"sovaprevir" OR "ACH 1625" OR "ACH1625"
15	Samatasvir	"samatasvir" OR "IDX 719" OR "IDX719"
16	Outros agentes	"ACH 3102" OR "ACH3102" OR "GS 9451" OR "GS9451" OR "GS 9669" OR "GS9669" OR "GS 5816" OR "GS5816" OR "VX 222" OR "VX222" OR "VX 135" OR "VX135" OR "ABT 072" OR "ABT072" OR "BMS 791325" OR "BMS791325" OR "MK 5172" OR "MK5172" OR "MK 8742" OR "MK8742"

Já a busca realizada na base de dados **Clinicaltrials.gov**, pela baixa sensibilidade de recuperação, utilizou apenas os termos "hepatitis c OR hcv" com os filtros "Interventional Studies" ou "Phase 3".

# **APÊNDICE C: RESUMO DAS EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS**

ESTUDO	FASE DO ESTUDO	AUTOR, ANO	BRAÇOS DO ESTUDO	DELINEAMENTO	PACIENTES	DESFECHO EFICÁCIA (primário)	EFEITO
A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment	2B	Lawitz, 2013	24 SEMANAS – 600 MG 2 X AO DIA + PEG-IFN/RIB (N=35)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELO. CONTROLE POR PLACEBO	NÃO – CIRRÓTICOS E FALHOS DE TRATAMENTO PRÉVIO COM PEG-IFN/RIB GENÓTIPO 1 (N=149)	RVS 24 SEMANAS	71,1% EFICÁCIA RELATIVA 53,6% (34,5 – 69,1) IC 95% (p<0,001)
			24 SEMANAS – 600 MG 2 X AO DIA + PEG-IFN/RIB (PLACEBO) (N=32)				84,2%. EFICÁCIA RELATIVA 64,4% (45,2 – 78,3) IC 95% (p<0,001)
			48 SEMANAS 300 MG 2X AO DIA +PEG-IFN/RIB (N=30)				66,7%. EFICÁCIA RELATIVA 47,3% (29,2 – 63,2) IC 95% (p<0,001)
			48 SEMANAS 600 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RIB (N=34)				78,0%. EFICÁCIA RELATIVA 59,0% (40,2 – 73,4) IC 95% (p<0,001)
			48 SEMANAS PLACEBO + PEG-IFN/RIB (N=18)				19%
Study of Vaniprevir Plus PegIntron®/Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C Who Relapsed After Treatment (MK-7009-044)	3	Merck Sharp & Dohme Corp	12 SEMANAS DE VANIPRE VIR 300 MG 2X AO DIA + 24 SEMANAS PEG-IFN/RIB (N=25)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS. TAXA HISTÓRICA DE 20%	JAPONESES NÃO – CIRRÓTICOS E FALHOS DE TRATAMENTO PRÉVIO (RECIDIVA OU RESSURGIMENTO DA CARGA VIRAL) COM PEG-IFN/RIB. GENÓTIPO 1 (N=51)	RVS 24 SEMANAS	92,0% (74,0 – 99,0 ) IC 95%. EST. DIF. TAXA HIST (p<0,001)
			24 SEMANAS DE VANIPRE VIR 300 MG 2X AO DIA +24 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=26)				96,2% (80,4 – 99,9) IC 95%. EST. DIF. TAXA HIST (p<0,001)

Vaniprevir Administered With Pegylated-interferon and Ribavirin in Japanese Treatment-Naïve Chronic Hepatitis C Participants (MK-7009-043)	3	Merck Sharp & Dohme Corp	12 SEMANAS DE VANIPREVIR 300 MG 2X AO DIA + 24 SEMANAS PEG-IFN/RIB (JUNTO COM PLACEBO VANIPREVIR) (N=98)	PLACEBO	JAPONESES NÃO – CIRRÓTICOS E NÃO EXPERIMENTADOS DE TRATAMENTO GENÓTIPO 1 (N=294).	RVS 24 SEMANAS	83,7%. EFICÁCIA RELATIVA 29.0% (17.2 - 40.5) IC 95%
			24 SEMANAS DE VANIPREVIR 300 MG 2X AO DIA +24 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=98)				84,5%. EFICÁCIA RELATIVA 28.6% (17.4 - 40.0) IC 95%
			24 SEMANAS DE PLACEBO (VANIPREVIR) + 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=98)				55,1%
Vaniprevir Plus PegIntron®/Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C Who Are Non-responders to Previous Treatment (MK-7009-045)	3	Merck Sharp & Dohme Corp. 2011	24 SEMANAS DE VANIPREVIR 300 MG 2X AO DIA +24 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=42)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO	JAPONESES NÃO – CIRRÓTICOS E FALHOS DE TRATAMENTO PRÉVIO (RESPOSTA PARCIAL OU NULA) COM PEG-IFN/RIB. GENÓTIPO 1 (N=42)	RVS 24 SEMANAS	61,9% (45,6 – 76,4) IC 95%
A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Participants Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy	3	Janssen Pharmaceutical K.K.	SIMEPREVIR 100 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=53)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	JAPONESES NÃO – CIRRÓTICOS E FALHOS DE TRATAMENTO PRÉVIO (RESPOSTA PARCIAL OU NULA) COM PEG-IFN/RIB. GENÓTIPO 1 (N=106)	RVS 12 SEMANAS	52,8%
			SIMEPREVIR 100 MG 1 X AO DIA POR 24 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=53)				35,8%
A Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Interferon (IFN)-Based Therapy	3	Janssen Pharmaceutical K.K.	SIMEPREVIR 100 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=49)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO	JAPONESES NÃO – CIRRÓTICOS E FALHOS DE TRATAMENTO PRÉVIO (RECIDIVA) COM PEG-IFN/RIB. GENÓTIPO 1 (N=49)	RVS 12 SEMANAS	95,9%

A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection	3	Janssen Pharmaceutical K.K	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE: SIMEPREVIR 100 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=24)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	JAPONESES NÃO – CIRRÓTICOS GENÓTIPO 1 (N=79)	RVS 12 SEMANAS	91,7%
			PACIENTES SOFRERAM RECIDIVA SIMEPREVIR 100 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=29)				100%
			PACIENTES NULOS DE RESPOSTA: SIMEPREVIR 100 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 48 SEMANAS (N=26)				38,5%
A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients (RESTORE)	3	Janssen R&D Ireland	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE: SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=35)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO SUBDIVIDIDO EM SUBPOPULAÇÕES	PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA PELO <b>GENÓTIPO 4.</b> (N=107)	RVS 12 SEMANAS	87,5%
			PACIENTES RECIDIVA SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=22)				90,5%
			PACIENTES NULOS RESPOSTA: SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 48 SEMANAS (N=10)				33,3%
			PACIENTES RESPOSTA PARCIAL: SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 48 SEMANAS (N=40)				80,0%

Once-Daily Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naive Genotype 1 Hepatitis C: The Randomized PILLAR Study	2B	Fried et al., 2013	SIMEPREVIR 75 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=78)	PLACEBO	CAUCASIANOS PORTADORES GENÓTIPO 1. NÃO CIRRÓTICOS E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE DE TRATAMENTO (N=386)	RVS 72 SEMANAS	80,8% (não estatisticamente significativo)
			SIMEPREVIR 75 MG 1 X AO DIA POR 24 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=75)				70,7% (não estatisticamente significativo)
			SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=77)				77,9% (p<0,05)
			SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 24 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=79)				84,8% (p<0,05)
			PLACEBO (SIMEPREVIR) 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 48 SEMANAS (N=77)				64,9%
Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study.	3	Dieterich et al., 2014	SIMEPREVIR (150 MG 1X AO DIA POR 12 SEMANAS) + PEGINTF (1X POR SEMANA POR 24 OU 48 SEMANAS) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO POR 24 OU 48 SEMANAS)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO	PACIENTES (N=106) COINFECTADOS POR HCV GENÓTIPO 1 E HIV-1. NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=53), RELAPSO PRÉVIO (N=15). RESPOSTA PARCIAL (N=10). RESPOSTA NULA PRÉVIA (N=28). 13 A 30% COM CIRROSE	RVS 12 SEMANAS	RESPOSTA TOTAL 73,6%. NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (RVS 12 79,2%), RELAPSO PRÉVIO (86,7%). RESPOSTA PARCIAL (70%). RESPOSTA NULA PRÉVIA (57,1%).

Simeprevir Increases Rate of Sustained Virologic Response Among Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype-1 Infection: A Phase IIb Trial (ASPIRE)	2B	Zeuzem et al., 2014	G1: SIMPREVIR 100 MG 1X AO DIA POR 12 SEMANAS + 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=66)	PLACEBO	MONINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E PREVIAMENTE TRATADOS COM PEGUIINTERFERON E RIBAVIRINA (n=463)	RVS 24 SEMANAS	69,7% (P<0,001)
			G2: SIMPREVIR 150 MG 1X AO DIA POR 12 SEMANAS + 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=65)				66,2% (P<0,001)
			G3: SIMPREVIR 100 MG 1X AO DIA POR 24 SEMANAS + 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=66)				60,6% (P<0,001)
			G4: SIMPREVIR 150 MG 1X AO DIA POR 24 SEMANAS + 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=66)				66,7% (P<0,001)
			G5: SIMPREVIR 100 MG 1X AO DIA POR 48 SEMANAS + 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=68)				72,1% (P<0,001)
			G6: SIMPREVIR 150 MG 1X AO DIA POR 48 SEMANAS + 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=65)				80,0% (P<0,001)
			G7: SIMPREVIR (PLACEBO) 1X AO DIA POR 48 SEMANAS + 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RIB (N=66)				22,7%
Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial	3	Forns et al., 2014	SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=260)	PLACEBO	MONINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E RECIDIVADOS DE TRATAMENTO PRÉVIO COM INTERFERON (N=293)	RVS12 SEMANAS	79,2% EFICÁCIA RELATIVA. 43.8% (IC 95% 34.6–53.0; P < 0,001).
			PLACEBO (SIMEPREVIR) 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 48 SEMANAS (N=133)				36,1%
Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial	3	Hayashi et al., 2014	SIMEPREVIR 100 MG 12 SEMANAS + PR 24/48 SEMANAS (N = 123)	PLACEBO	JAPONESES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=183)	RVS 12 SEMANAS	88,6%
			PLACEBO 12 SEMANAS + PR 48 SEMANAS (N = 60)				61,7%



Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	3	Manns et al., 2014	SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=257)	PLACEBO	POPULAÇÃO MISTA DE PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. PACIENTES COM CIRROSE FORAM INCLUÍDOS (N=391)	RVS 12 SEMANAS	81%. Eficácia relativa 32,2% IC 95% (23,3 – 41,2) p<0,0001
			PLACEBO 12 SEMANAS + PR 48 SEMANAS (N=134)				50%
Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	3	Jacobson et al., 2014	SIMEPREVIR 150 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RIB 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA VIROLÓGICA) (N=264)	PLACEBO	POPULAÇÃO MISTA DE PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. PACIENTES COM CIRROSE FORAM INCLUÍDOS (N=394)	RVS 12 SEMANAS	80%. Eficácia relativa 29,3% IC 95% (20,1 – 38,6). p<0,0001
			PLACEBO 12 SEMANAS + PR 48 SEMANAS (N=130)				50%
TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFα-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFα-2a and Ribavirin Therapy (ATTAIN)	3	Janssen R&D Ireland	SIMEPREVIR 150 MG 1X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RBV POR 48 SEMANAS (N=379)	TELAPREVIR. NÃO INFERIORIDADE	POPULAÇÃO MONOINFECTADA PELO GENÓTIPO 1 NULOS DE RESPOSTA/RESPOSTA PARCIAL a terapia com PEG-IFN/RIB (N=763)	RVS 12 SEMANAS	53,6%. Efeito relativo -1,1% (-7,8 – 5,5) IC 95%. Não inferior
			TELAPREVIR 750 MG 3X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RBV 48 SEMANAS (N=384)				54,7%

Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients. PROTON study	2	Lawitz et al. 2013	GENÓTIPO 1: SOF 200 MG/PEG-IFN/RBV 12 WK +12–36 WK PEG-IFN/RBV (RGT) (N = 48)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS. PLACEBO PARA GENÓTIPO 1.	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1, 2 OU 3 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=146)	RVS 24 SEMANAS (NÃO É DESFRECHO PRIMÁRIO)	89,6%
			GENÓTIPO 1: SOF 400 MG/PEG-IFN/RBV 12 WK +12–36 WK PEG-IFN/RBV (RGT) (N = 47)				91,5%
			GENÓTIPO 1: PLACEBO/PEG-IFN/RBV 12 WK + 36 WK PEG-IFN/RBV (N = 26)				57,7%
			GENÓTIPOS 2 E 3: SOF 400 MG/PEG-IFN/RBV 12 WK (N = 25)				92,0%
Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection	3	Chulanov. Gilead Sciences. 2013	SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 16 SEMANAS MONOINFECTADOS GENÓTIPO 1.	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS POR GENÓTIPOS 1 OU 3 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. (13 a 20% de pacientes com cirrose)	RVS 12 SEMANAS	50%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS MONOINFECTADOS GENÓTIPO 1.				76%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 16 SEMANAS MONOINFECTADOS GENÓTIPO 3.				87%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS MONOINFECTADOS GENÓTIPO 3.				90%
Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. PHOTON-1	3	Sulkowski <i>et al.</i> , 2014	PACIENTES NÃO TRATADOS HCV GENÓTIPO 1 SOFOSBUVIR + RIBAVIR POR 24 SEMANAS (N=115)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1,2 OU 3 E CO-INFECTADOS PELO HIV. NÃO PREVIAMENTE TRATADOS (1,2 OU 3) E FALHOS DE TRATAMENTO (2 OU 3) (N=224)	RVS 12 SEMANAS	76.3% IC 95% [67.4-83.8]
			PACIENTES NÃO TRATADOS HCV GENÓTIPOS 2 OU 3 SOFOSBUVIR + RIBAVIR POR 12 SEMANAS (N=68)				75.0% IC 95% [63-84.7]
			PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE HCV GENÓTIPOS 2 OU 3 SOFOSBUVIR + RIBAVIR POR 24 SEMANAS (N=41)				92.7% IC 95% [80.1%-98.5%]

Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. VALENCE TRIAL	3	Zeuzem <i>et al.</i> , 2014	GENÓTIPOS 2 OU 3: PLACEBO POR 12 SEMANAS (N=85)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 2 OU 3. TRATADOS PREVIAMENTE OU NÃO TRATADOS. INCLUSÃO DE PACIENTES COM CIRROSE (N=419)	RVS 12 SEMANAS	-
			GENÓTIPO 2: SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RIBAVIRINA POR 12 SEMANAS (N=73)				93% IC 95% (85–98)
			GENÓTIPO 3: SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RIBAVIRINA POR 12 SEMANAS (N=11)				27% IC 95% (6–61)
			GENÓTIPO 3: SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS (N=250)				85% IC 95% (80–89)
Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options POSITRON	3	Jacobson <i>et al.</i> , 2013	SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RIBAVIRINA POR 12 SEMANAS (N=207)	PLACEBO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 2 OU 3 E QUE DESCONTINUARAM TRATAMENTO COM INTERFERON (INTOLERANTES). INCLUÍDOS PACIENTES COM CIRROSE (N=278)	RVS 12 SEMANAS	78% IC 95% (72- 83)
			PLACEBO (N=71)				0% (P<0,001)
Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options FUSION	3	Jacobson <i>et al.</i> , 2013	SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RIBAVIRINA POR 12 SEMANAS + 4 SEMANAS DE PLACEBO (N=103)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS, COMPARAÇÃO A TAXA HISTÓRICA DE 25%.	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 2 OU 3 E NÃO RESPOSNSIVOS A TRATAMENTO COM INTERFERON (INTOLERANTES) INCLUÍDOS PACIENTES COM CIRROSE (N=201)	RVS 12 SEMANAS	50% IC 95% (40 - 60). MAIOR QUE TAXA DE 25% (P<0,001)
			SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RIBAVIRINA POR 16 SEMANAS (N=98)				73% IC 95% (63- 81) MAIOR QUE TAXA DE 25% (P<0,001)
Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. NEUTRINO	3	Lawitz <i>et al.</i> , 2013	SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS (N=327)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO. TAXA HISTÓRICA DE 60%.	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1,4,5 OU 6. NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS (N=327)	RVS 12 SEMANAS	90% IC 95% (87-93). GENÓTIPO 1 89% E GENÓTIPO 4 96%.
Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. FISSION	3	Lawitz <i>et al.</i> , 2013	SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RBV POR 12 SEMANAS (N=256)	ESTUDO DE NÃO-INFERIORIDADE. LIMITE INFERIOR DE -15%.	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 2 OU 3 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. INCLUÍDOS PACIENTES COM CIRROSE (N=499)	RVS 12 SEMANAS	67,2%. SOF + RBV vs PEG + RBV/ Prop Diff (IC 95%) 0.3% (- 7.5% A 8.0%). NÃO-INFERIOR.
			RBV/PEG POR 24 SEMANAS (N=243)				66,7%

Sofosbuvir Plus Ribavirin Administered for Either 12 or 24 Weeks in Treatment- Naive and Treatment- Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection	3	NCT0183859 O. Gilead sciences	SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RBV (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS (N=52)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 4 (N=103). TRATADOS (N=54) E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=49).	RVS 12 SEMANAS	NÃO TRATADOS (84%)
			SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + RBV (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS (N=51)				TRATADOS (70%)
Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open- label, randomised, multicentre phase 2 trial.	2	Kowdley <i>et al.</i> , 2013	GRUPO A: GENÓTIPO 1 NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS (N=52)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECATDOS PELOS GENÓTIPOS 1, 4, 5 OU 6 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=311)	RVS 24 SEMANAS	89%; (77–96%)
			GRUPO B: GENÓTIPOS 1, 4, 5 OU 6 NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=109)				89%; (82–94%)
			GRUPO C1: GENÓTIPO 1 NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS. SEGUIMENTO COM 12 SEMANAS DE SOFOSBUVIR EM MONOTERAPIA (N=75)				87%; (81–92%)
			GRUPO C2: GENÓTIPO 1 NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. SOFOSBUVIR 400 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS. SEGUIMENTO COM 12 SEMANAS DE SOFOSBUVIR E RIBAVIRINA (N=75)				
Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry	2	Ruane <i>et al.</i> , 2015	SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS (N=31)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECATDOS PELO GENÓTIPO 4. CERCA DE 20% DOS PACIENTES COM CIRROSE COMPENSADA.	RVS12 SEMANAS	68%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS (N=29)				93%

Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study.	3	Molina et al., 2015	PARTICIPANTES VIRGENS DE TRATAMENTO COINFECTADOS COM HIV-1 E HCV GENÓTIPO 2 RECEBERÃO SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) MAIS RBV (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS.	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES COINFECTADOS POR HIV-1 E HEPATITE C (VÁRIOS GENÓTIPOS) (N=262)	RVS 12 SEMANAS	89%
			PARTICIPANTES PREVIAMENTE TRATADOS COINFECTADOS COM HIV-1 E HCV GENÓTIPOS 2 E 3 RECEBERÃO SOFOSBUVIR (400 MG 1 X AO DIA) MAIS RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS.				Genótipo 2 – 83% e genótipo 3 – 86%
			PARTICIPANTES VIRGENS DE TRATAMENTO COINFECTADOS COM HIV-1 E HCV GENÓTIPO 1, 3, OU 4, RECEBERÃO SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) MAIS RBV (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS.				Genótipo 1 85%; genótipo 3 – 91% e genótipo 4 84%
Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study	2B	Hézode <i>et al.</i> , 2014	DACLATASVIR 20 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=159)	PLACEBO	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTES E MONOINFECTADOS COM GENÓTIPOS 1 OU 4. 10 % ERAM CIRRÓTICOS. (N=395)	RVS 24 SEMANAS	GENÓTIPO 1: 59,2% (54,0 – 64,4) GENÓTIPO 4: 66,7% (49,2-84,1)
			DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=158)				GENÓTIPO 1: 59,6% (54,4 – 64,8) GENÓTIPO 4: 100%
			PLACEBO 1X AO DIA 24 SEMANAS (N=78)				GENÓTIPO 1: 37,5% (30,2 – 44,8) GENÓTIPO 4: 50% (23,8-76,2)

Daclatasvir plus Peginterferon and Ribavirin is Non-inferior to Peginterferon and Ribavirin Alone, and Reduces Duration of Treatment for HCV Genotype 2 or 3 Infection	2B	Dore et al., 2014	DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS (N=50)	PLACEBO. NÃO INFERIORIDADE	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 2 OU 3. 10% ERAM PORTADORES DE CIRROSE (N=151)	RVS 24 SEMANAS	GENÓTIPO 2: 83%; IC 80% (73.6–93.1)
			DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 16 SEMANAS (N=50)				GENÓTIPO 3: 69%, IC 80% (57.6–80.8). NÃO INFERIOR
			PLACEBO + PEG RBV POR 24 SEMANAS (N=51)				GENÓTIPO 2: 83%, IC 80% (72.5–92.7)
							GENÓTIPO 3: 67%, IC 80% (55.0–78.3). NÃO INFERIOR
							GENÓTIPO 2: 63%, IC 80% (49.8–75.2)
							GENÓTIPO 3: 59%, IC 80% (47.1–71.4)
Phase III BMS-790052 Add-On to Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Naive Hepatitis C	3	Bristol-Myers Squibb	DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 24 SEMANAS + PEGINTF-ALFA-2A (1X POR SEMANA) POR 24 OU 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) + RIBAVIRINA (POR PESO) POR 24 OU 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA).	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 4.	RVS 12 SEMANAS	81,7%
			PLACEBO (1X AO DIA) POR 48 SEMANAS + PEGINTF-ALFA-2A (1X POR SEMANA) POR 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) + RIBAVIRINA (POR PESO) POR 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA).				42,9%. Diferença = 38.9; 95% IC = (21.7, 56.0); P < 0.0001
Safety and Efficacy Study of BMS-790052 Plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients Coinfected With HIV Virus (COMMAND-HIV)	3	Bristol-Myers Squibb. 2011	DACLATASVIR 30, 60 OU 90 MG (1X POR DIA POR 24 SEMANAS) + PEGINTF ALFA-2A (1X POR SEMANA POR 24 OU 48 SEMANAS – GUIADO POR RESPOSTA) + RIBAVIRINA (POR PESO, 24 OU 48 SEMANAS GUIADO POR RESPOSTA)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO	PACIENTES CO-INFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1A OU 1B E HIV-1. NÃO TRATADOS PREVIAMENTE PARA HEPATITE C. 250 INDIVÍDUOS RECEBIAM HAART E 50 NÃO RECEBIAM HAART.	RVS 12 SEMANAS	

Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: phase 3. COMMAND-3 results	3	Jacobson et al., 2014	DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=402)	TELAPREVIR + PEG-IFN/RBV.NÃO INFERIORIDADE	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. 11% ERAM CIRRÓTICOS (N=602)	RVS 12 SEMANAS	GENÓTIPO 1B: 85%. NÃO-INFERIOR 4,3% (-3,3 – 11,9) IC 95%. GENÓTIPO 1A: 65%. NÃO RELATA RESULTADOS DE NÃO-INFERIORIDADE
			TELAPREVIR 750 MG 3X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS COM CONTINUIDADE DE 12 OU 36 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=200)				GENÓTIPO 1B: 81% GENÓTIPO 1A 70%
Safety and Efficacy Study of BMS-790052 Plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients Coinfected With HIV Virus	3	Bristol-Myers Squibb. 2011	BMS-790052 (DACLATASVIR) (30 MG; 60 MG; OU 90 MG, 1X AO DIA, ATÉ 24 SEMANAS)+ RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) + PEG-INTERFERON ALFA-2A (180 MCG 1X POR SEMANA).	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO	PACIENTES NÃO TRATADOS E COINFECTADOS PELO HIV-1 E HCV GENÓTIPO 1. (N=300)	RVS 12 SEMANAS	
Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection ( A1444040)	2	Sulkowski et al., 2014	SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 24 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 1A OU 1B. SOFOSBUVIR POR 7 DIAS E ENTÃO ADICIONA-SE DACLATASVIR (N=15)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1 (N= 167; METAVIR MAIOR QUE 2), 2 OU 3 (N=44) SEM CIRROSE. NÃO TRATADOS (N=126) OU TRATADOS PREVIAMENTE COM TELAPREVIR/BOCEPREVIR (N=41).	RVS 12 SEMANAS (DNA VIRAL INDETECTÁVEL)	100%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 24 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 2 OU 3. SOFOSBUVIR POR 7 DIAS E ENTÃO ADICIONA-SE DACLATASVIR (N=16)				88%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 24 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 1A OU 1B (N=14)				100%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 24 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 2 OU 3. (N=14)				93%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (POR PESO) POR 24 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 1A OU 1B				100%

			(N=15)				
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (POR PESO) POR 24 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 2 OU 3 (N=14)				86%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 12 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 1A OU 1B (NÃO TRATADOS PREVIAMENTE) (N=41)				100%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA POR 12 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 1A OU 1B (NÃO TRATADOS PREVIAMENTE) (N=41)				95%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 24 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 1A OU 1B (TRATADOS PREVIAMENTE COM TELAPREVIR/BOCEPREVIR - FALHADOS) (N=21)				100%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS PARA GENÓTIPOS 1A OU 1B (TRATADOS PREVIAMENTE COM TELAPREVIR/BOCEPREVIR - FALHADOS) (N=20)				95%
All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis c virus genotype 3 infection: ally-3 phase iii study.	3	Nelson <i>et al.</i> , 2015	SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 12 SEMANAS PARA GENÓTIPO 3 NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=101)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 3 NÃO TRATADOS OU TRATADOS PREVIAMENTE (VÁRIOS TRATAMENTOS) (N=252)	RVS12	90%
			SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA)+ DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) POR 12 SEMANAS PARA GENÓTIPO 3 TRATADOS PREVIAMENTE (N=51).				86%



Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study.	2	Lawitz et al., 2014	SIMEPREVIR (150 MG 1X POR DIA) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS. PACIENTES SEM FIBROSE AVANÇADA E NÃO RESPONSIVOS A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEGINTF E RIBAVIRINA (N=24)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. COM OU SEM FIBROSE AVANÇADA. PREVIAMENTE TRATADO E NÃO TRATADO.	RVS12 SEMANAS	79,1%
			SIMEPREVIR (150 MG 1X POR DIA) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) POR 24 SEMANAS. PACIENTES SEM FIBROSE AVANÇADA E NÃO RESPONSIVOS A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEGINTF E RIBAVIRINA (N=15)				93,3%
			SIMEPREVIR (150 MG 1X POR DIA) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS. PACIENTES SEM FIBROSE AVANÇADA E NÃO RESPONSIVOS A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEGINTF E RIBAVIRINA (N=27)				96,2%
			SIMEPREVIR (150 MG 1X POR DIA) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) POR 12 SEMANAS. PACIENTES SEM FIBROSE AVANÇADA E NÃO RESPONSIVOS A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEGINTF E RIBAVIRINA (N=14)				92,8%
			SIMEPREVIR (150 MG 1X POR DIA) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS. PACIENTES COM FIBROSE AVANÇADA E NÃO RESPONSIVOS OU A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEGINTF E RIBAVIRINA OU NÃO TRATADOS (N=30)				93,3%
			SIMEPREVIR (150 MG 1X POR DIA) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) POR 24 SEMANAS. PACIENTES COM FIBROSE AVANÇADA E NÃO RESPONSIVOS OU A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEGINTF E RIBAVIRINA OU NÃO TRATADOS (N=16)				100%
			SIMEPREVIR (150 MG 1X POR DIA) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS. PACIENTES COM				92,5%

			FIBROSE AVANÇADA E NÃO RESPONSIVOS OU A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEGINTF E RIBAVIRINA OU NÃO TRATADOS (N=27)				
			SIMEPREVIR (150 MG 1X POR DIA) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) POR 12 SEMANAS. PACIENTES COM FIBROSE AVANÇADA E NÃO RESPONSIVOS OU A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEGINTF E RIBAVIRINA OU NÃO TRATADOS (N=14)				92,8%
The Combination of Simeprevir and Sofosbuvir Is More Effective Than That of Peginterferon, Ribavirin, and Sofosbuvir for Patients With Hepatitis C-Related Child's Class A Cirrhosis.	2	Pearlman; Ehleben; Perrys, 2015	SIMEPREVIR (150 MG 1X AO DIA) E SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) POR 12 SEMANAS (N=58)	ESTUDO EXPLORATÓRIO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. TRATADOS E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. PACIENTES COM ESTÁGIO VAVNÇADO DE FIBROSE HEPÁTICA.	RVS 12 SEMANAS	TOTAL 93%. NULOS DE RESPOSTA A TERAPIA PRÉVIA 92%. VIRGENS DE TRATAMENTO 95%
			PEGINTF ALFA 2B (1,5 MCG/KG/SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) + SOFOSBUVIR (400 MG 1X AO DIA) POR 12 SEMANAS (N=24)				TOTAL 75%. NULOS DE RESPOSTA A TERAPIA PRÉVIA 64%. VIRGENS DE TRATAMENTO 80%
ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection	3	Andreoni et al., 2014	ABT-450/RITONAVIR/OMBITASVIR (150/100/25 MG 1X AO DIA) + DASABUVIR 250 MG 2X AO DIA. + RIBAVIRINA (DOSE PESO CORPORAL) POR 12 SEMANAS (N=91)	ESTUDO DE NÃO-INFERIORIDADE A TAXA HISTÓRICA DE RESPOSTA A TELAPREVIR	POPULAÇÃO MISTA MONOINFECTADA POR GENÓTIPO 1B. FALHOS DE TERAPIA PRÉVIA COM PEG-IFN/RIB. NÃO-CIRRÓTICOS (N=186)	RVS 12 SEMANAS	96,6% (92.8–100) IC 95%. Não inferior a taxa histórica
			ABT-450/RITONAVIR/OMBITASVIR (150/100/25 MG 1X AO DIA) + DASABUVIR 250 MG 2X AO DIA. POR 12 SEMANAS . (N=95)				100% (95.9–100) IC 95%. Não inferior a taxa histórica
ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV (PEARL III – genótipo 1B)	3	Ferenci et al., 2014	ABT-450/RITONAVIR/OMBITASVIR (150/100/25 MG 1X AO DIA) + DASABUVIR 250 MG 2X AO DIA. + RIBAVIRINA (DOSE PESO CORPORAL) POR 12 SEMANAS (N=210)	ESTUDO DE NÃO-INFERIORIDADE A TAXA HISTÓRICA DE RESPOSTA A TELAPREVIR. PARA GENÓTIPO 1B 80% (75 – 84) IC 95%. MARGEM 10,5%	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1B. NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. NÃO CIRRÓTICOS (N=419)	RVS 12 SEMANAS	99.5% IC 95%, (98.6 - 100.0). Não inferior
			ABT-450/RITONAVIR/OMBITASVIR (150/100/25 MG 1X AO DIA) + DASABUVIR 250 MG 2X AO DIA. POR 12 SEMANAS (N=209)				99.0% IC 95%, (97.7 - 100.0). Não inferior

ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis (TURQUOISE-II)	3	Poordad et al., 2014	ABT-450/R/ABT-267 E ABT-333, + RBV POR 12 SEMANAS (N=208)	Estudo de grupos paralelos (N=380)	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E CIRROSE COMPENSADA. PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=160) E TRATADOS PREVIAMENTE (N=220), EXCETO COM TELAPREVIR OU BOCEPREVIR.	RVS 12 SEMANAS	Sem tratamento prévio (92,2%). Tratamento prévio, nulos de resposta (80%); resposta parcial (100%); relapso (93,3%)
			ABT-450/R/ABT-267 E ABT-333, + RBV POR 24 SEMANAS (N=172)				Sem tratamento prévio (92,9%). Tratamento prévio, nulos de resposta (92,9%); resposta parcial (100%); relapso (100%)
Phase 2b Trial of Interferon-free Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 1	2B	Kowdley et al., 2014	GRUPO 1 PACIENTES NÃO TRATADOS: ABT-450/R (150 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N= 80)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1, PREVIAMENTE TRATADOS (NÃO RESPONSIVOS A TERAPIA COM PEG-IFN/RBV) (N=133) E NÃO TRATADOS (N=438) TOTAL (N=571).	RVS 24 SEMANAS	89%
			GRUPO 2 PACIENTES NÃO TRATADOS ABT-450/R (150 MG) DASABUVIR RBV (N=41)				83%
			GRUPO 3 C PACIENTES NÃO TRATADOS ABT-450/R (100 MG) OMBITASVIR RBV (N=39)				89%
			GRUPO 3 D PACIENTES NÃO TRATADOS ABT-450/R (200 MG) OMBITASVIR RBV (N=40)				89%
			GRUPO 4 PACIENTES NÃO TRATADOS: ABT-450/R (150 MG) OMBITASVIR ABT-333 (N=79)				89%
			GRUPO 5 F PACIENTES NÃO TRATADOS ABT-450/R (100 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N=39)				96%
			GRUPO 5 G PACIENTES NÃO TRATADOS ABT-450/R (150 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N=40)				96%
			GRUPO 6 H: PACIENTES NÃO TRATADOS ABT-450/R (100 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N=40)				91%

			GRUPO 6 I: PACIENTES NÃO TRATADOS ABT-450/R (150 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N=40)				
			GRUPO 7: PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS: ABT-450/R (200 MG) OMBITASVIR RBV (N=45)				89%
			GRUPO 8 K: PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS: ABT-450/R (100 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N=23)				93%
			GRUPO 8 L: PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS: ABT-450/R (150 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N=22)				
			GRUPO 9 M: PREVIAMENTE TRATADOS ABT-450/R (100 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N=23)				95%
			GRUPO 9 N: PREVIAMENTE TRATADOS: ABT-450/R (150 MG) OMBITASVIR DASABUVIR RBV (N=20)				
Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin (SAPPHIRE-II)	3	Zeuzem <i>et al.</i> , 2014	GRUPO A: ABT-450/RITONAVIR/OMBITASVIR (150/100/25 MG 1X AO DIA) + DASABUVIR 250 MG 2X AO DIA. + RIBAVIRINA (DOSE PESO CORPORAL) POR 12 SEMANAS (N=297)	PLACEBO. ESTUDO DE NÃO INFERIORIDADE. TAXA HISTÓRICA DE TRATAMENTO COM TELAPREVIR EM PACIENTES NÃO CIRRÓTICOS, TRATADOS PREVIAMENTE	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1; NÃO CIRRÓTICOS, PREVIAMENTE TRATADOS COM PEG-IFN/RIB (N=394)	RVS 12 SEMANAS	96,3% (94,2 – 98,4) IC 95%. Não inferior
			GRUPO B: PLACEBO POR 12 SEMANAS + TRATAMENTO GRUPO A POR MAIS 12 SEMANAS (N=158)				-

Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. (SAPPHIRE-I)	3	Feld et al., 2014	GRUPO A: ABT-450/RITONAVIR/OMBITASVIR (150/100/25 MG 1X AO DIA) + DASABUVIR 250 MG 2X AO DIA. + RIBAVIRINA (DOSE PESO CORPORAL) POR 12 SEMANAS (N=473)	PLACEBO E ESTUDO DE NÃO INFERIORIDADE. TAXA HISTÓRICA DE TRATAMENTO COM TELAPREVIR EM PCIENTES NÃO CIRRÓTICOS, NÃO TRATADOS PREVIAMENTE	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1; NÃO CIRRÓTICOS, NÃO PREVIAMENTE TRATADOS (N=631)	RVS 12 SEMANAS	96.2% (94.5 - 97.9) IC 95%. Não inferior
			GRUPO B: PLACEBO POR 12 SEMANAS + TRATAMENTO GRUPO A POR MAIS 12 SEMANAS (N=158)				-
All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. (HALLMARK-DUAL)	3	Manns et al., 2014	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE: DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + ASUNAPREVIR 100 MG 2X AO DIA. POR 24 SEMANAS (12 CEGO + 12 ABERTO) (N=205)	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO E DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1B. NÃO TRATADOS PREVIAMENTE; NULOS DE RESPOSTA OU INELEGÍVEIS OU INTELORANTES AO TRATAMENTO COM INTERFERON (INCLUÍDOS COM CIRROSE) (N=747)	RVS 12 SEMANAS	90% (85 – 94) IC 95%
			PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE: PALCEBO POR 12 SEMANAS. OUTRO ESTUDO POR 12 SEMANAS (N=102)				-
			PACIENTES NULOS DE RESPOSTA: DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + ASUNAPREVIR 100 MG 2X AO DIA. POR 24 SEMANAS (N=205)				82% (77–87) IC 95%
			PACIENTES INELEGÍVEIS AO INTERFERON: DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + ASUNAPREVIR 100 MG 2X AO DIA. POR 24 SEMANAS (N=235)				82%; (77–87) IC 95%
Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection.	3	Kumada et al., 2014	PACIENTES NULOS DE RESPOSTA: DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + ASUNAPREVIR 100 MG 2X AO DIA. POR 24 SEMANAS (N=87)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES JAPONENSES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1B, INTOLERANTES OU INELEGÍVEIS PARA RECEBER INTERFERON OU NULOS DE RESPOSTA A TRATAMENTO PRÉVIO COM PEG-IFN/RIB.(N=222)	RVS24 SEMANAS	87,4% (81,8 – 93) IC 95%
			PACIENTES INELEGÍVEIS/INTOLERANTES AO INTERFERON: DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + ASUNAPREVIR 100 MG 2X AO DIA. POR 24 SEMANAS (N=135)				80,5% (72,1 – 88,8) IC 95%

Daclatasvir and Asunaprevir Plus Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Patients With HCV Genotype 1 or 4 Infection: Phase 3 HALLMARK-QUAD Results	3	Jensen et al., 2014	DACLATASVIR 60 MG 1X AO DIA + ASUNAPREVIR 100 MG 2X AO DIA. POR 24 SEMANA (N=398)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO	PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS COM PEG-IFN/RBV E NULOS DE RESPOSTA OU COM RESPOSTA PERCIAL. MONOINFECTADOS PELOS GENNÓTIPOS 1 OU 4 (N=398)	RVS 12 SEMANAS	GENÓTIPO 1: 93% E GENÓTIPO 4: 98%
All-oral Dual Combination of Daclatasvir plus Asunaprevir Compared with Telaprevir plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-naïve Japanese Patients Chronically Infected with HCV Genotype 1b: Results from a Phase 3 Study	3	Chayama et al., 2014	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) + ASUNAPREVIR (200 MG 2X AO DIA) POR 24 SEMANAS (N=119)	COMPARA COM TELAPREVIR, PEGINTF + RIBAVIRINA.	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 SUBTIPO B (1B). NÃO TRATADOS OU TRATADOS PREVIAMENTE.	RVS 12 SEMANAS	89%. DIFERENÇA DE 25,8% (IC 95% 16-35,5%). (MARGEM DE NÃO-INFERIORIDADE DE -15%). TRATAMENTO NÃO INFERIOR A TELAPREVIR.
			PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE. DACLATASVIR (60 MG 1X AO DIA) + ASUNAPREVIR (200 MG 2X AO DIA) POR 24 SEMANAS (N=22)				96%
			PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMANTE. TELAPREVIR (750 MG 3X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (2X AO DIA) POR 24 SEMANAS (N=111)				62%

Daclatasvir in combination with asunaprevir and BMS-791325 for prior null responders with chronic HCV genotype 1 infection	2	Everson et al., 2014	DACLATASVIR (DCV) 30 MG, ASUNAPREVIR (ASV) 200MG, E BECLABUVIR (BMS-791325) 75 MG POR 12 SEMANAS.	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E TRATADOS PREVIAMENTE COM PEG-IFN/RIB E NULOS DE RESPOSTA PRÉVIA (N=46)	RVS 12 SEMANAS	91%
			DCV 30 MG, ASV 200 MG, E BECLABUVIR (BMS-791325) 150 MG POR 12 SEMANAS				92%
			DCV 30MG, ASV 200 MG, E BECLABUVIR (BMS-791325) 75 MG FOR 12 SEMANAS				
			DCV 30MG, ASV 200 MG, E BECLABUVIR (BMS-791325) 150MG FOR 24 SEMANAS				
Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C	2B	Bronowicki et al., 2014	ASUNAPREVIR 200 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=73)	PLACEBO	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTES E MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1 OU 4. 10% DE PACIENTES COM CIRROSE (N=238)	RVS 24 SEMANAS	GENÓTIPO 1: 64% (59 – 68)
			ASUNAPREVIR 200 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS + 12 SEMANAS DE PLACEBO (N=74)				GENÓTIPO 4: 89% (79-98)
			ASUNAPREVIR 200 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS + 36 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=30)				GENÓTIPO 1: 44% (36 – 53)
			PLACEBO 2X AO DIA POR +PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=61)				GENÓTIPO 4: 43% (19-67)

<p>Faldaprevir plus pegylated interferon ALFA-2A and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: Final results from startverso1: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</p> <p>+</p> <p>Efficacy and Safety of BI 201335 (Faldaprevir) in Combination With Pegylated Interferon-alpha and Ribavirin in Treatment-naïve Genotype 1 Hepatitis C Infected Patients (STARTverso 2)</p>	3. Resultados publicados em conjunto.	Boehringer Ingelheim	FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 OU 24 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=521)	PLACEBO	PACIENTES NÃO PREVIAMENTE TRATADOS E MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 (N=1.309)	RVS 12 SEMANAS	73%
			FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=524)				72%
			PLACEBO + PEG-IFN/RBV POR 48 SEMANAS (N=264)				50%
<p>Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial.</p>	2B	Sulkowski <i>et al.</i> , 2013	(LEAD IN PEG-IFN/RBV) FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS +24 SEMANAS PEG-IFN/RBV (N=142)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS COM PEG-IFN/RBV. MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. (N=290)	RVS24 SEMANAS	28%
			FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS +24 SEMANAS PEG-IFN/RBV (N=76)				41%
			(LEAD IN PEG-IFN/RBV) FALDAPREVIR 240 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS +24 SEMANAS PEG-IFN/RBV (N=70)				31%



Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic genotype 1 HCV: SILEN-C1 trial.	2B	Sulkowski <i>et al.</i> , 2013	PLACEBO 1X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS +24 SEMANAS PEG-IFN/RBV (N=71)	PLACEBO	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 (N=529)	RVS 24 SEMANAS	56%
			(LEAD IN PEG-IFN/RBV) FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS +24 SEMANAS PEG-IFN/RBV (N=169)				72%
			(LEAD IN PEG-IFN/RBV) FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS +24 SEMANAS PEG-IFN/RBV (N=143)				72%
			FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS +24 SEMANAS PEG-IFN/RBV (N=146)				84%
SILEN-C3, a phase 2 randomized trial with faldaprevir plus pegylated interferon $\alpha$ -2a and ribavirin in treatment-naive hepatitis C virus genotype 1-infected patients.	2	Dieterich <i>et al.</i> , 2014	(LEAD IN PEG-IFN/RBV) FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS +24/48 SEMANAS PEG-IFN/RBV (GUIADO POR RESPOSTA) (N=81)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 (N=160)	W28VR	67% EFICÁCIA RELATIVA 4.78%; IC 95% (9.0, 18.6) P=0.51
			(LEAD IN PEG-IFN/RBV) FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS +24/48 SEMANAS PEG-IFN/RBV (GUIADO POR RESPOSTA) (N=79)				74%

STARTVerso3: A randomized, double-blind, placebocontrolled Phase III trial of faldaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection	3	Jacobson <i>et al.</i> , 2013	GRUPO 1: PACIENTES QUE TIVERAM RECIDIVA: PLACEBO +PEG-IFN/RBV (N=49)	PLACEBO	PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS E FALHOS DE TRATAMENTO COM PEG-IFN/RBV. MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1.	RVS 12 SEMANAS	14%
			GRUPO 1: PACIENTES QUE TIVERAM RECIDIVA: FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA POR 12 SEMANAS +48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=99)				70%
			GRUPO 1: PACIENTES QUE TIVERAM RECIDIVA: FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA –POR 24 SEMANAS +48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=102)				70%
			GRUPO 2: PACIENTES QUE TIVERAM RESPOSTA PARCIAL : PLACEBO +PEG-IFN/RBV (N=29)				3%
			GRUPO 2: PACIENTES QUE TIVERAM RESPOSTA PARCIAL FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA POR 12 SEMANAS +48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=57)				58%
			GRUPO 2: PACIENTES QUE TIVERAM RESPOSTA PARCIAL FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA POR 24 SEMANAS +48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=55)				47%
			GRUPO 3: PACIENTES NULOS DE RESPOSTA: FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA POR 12 SEMANAS +48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=145)				33%
			GRUPO 3: PACIENTES NULOS DE RESPOSTA: FALDAPREVIR 240 MG 1X AO DIA POR 24 SEMANAS +48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=141)				33%

STARTVerso4: faldaprevir and pegylated interferon $\alpha$ - 2a/ribavirin in individuals co-infected with hepatitis C virus genotype-1 and HIV.	3	Dieterich <i>et al.</i> , 2015	FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + PEGINTF (1 X POR SEMANA) E RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS (N=123)	ESTUDO DE NÃO INFERIORIDADE A TAXA HISTÓRICA DE 40%	PACIENTES COINFECTADOS POR HCV GENÓTIPO 1 E HIV-1. PACIENTES TRATADOS E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE COM REGIMES BASEADOS EM INTERFERON E RIBAVIRINA. 14,6% COM CIRROSE	RVS 12 SEMANAS	70,7%. NÃO INFERIOR
			FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + PEGINTF (1 X POR SEMANA) E RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 SEMANAS. ADICIONAL DE 24 SEMANAS DE PEGINTF E RIBAVIRINA.				ENTRE OS QUE ATINGIRAM RESPOSTA E RECEBERAM TRATAMENTO ADICIONAL (N=42). 97,6%
			FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + PEGINTF (1 X POR SEMANA) E RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS. ADICIONAL DE 12 SEMANAS DE FALDAPREVIR 240 MG (1X AO DIA +PEGINTF E RIBAVIRINA (N=185).				72,4%. NÃO INFERIOR
			FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + PEGINTF (1 X POR SEMANA) E RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS. ADICIONAL DE 12 SEMANAS DE FALDAPREVIR 240 MG (1X AO DIA +PEGINTF E RIBAVIRINA. ADICIONAL DE 12 SEMANAS DE PEGINTF E RIBAVIRINA				ENTRE OS QUE ATINGIRAM RESPOSTA E RECEBERAM TRATAMENTO ADICIONAL (N=72). 91,7%

Faldaprevir and Deleobuvir for HCV Genotype 1 Infection	2B	Zeuzem <i>et al.</i> , 2014	FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + DELEOBUVIR 600 MG 3X AO DIA + RBV POR 16 SEMANAS (N=81)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS (N=362)	RVS 12 SEMANAS	59%
			FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + DELEOBUVIR 600 MG 3X AO DIA + RBV POR 28 SEMANAS (N=80)				59%
			FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + DELEOBUVIR 600 MG 3X AO DIA + RBV POR 40 SEMANAS (N=77)				52%
			FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + DELEOBUVIR 600 MG 2X AO DIA + RBV POR 28 SEMANAS. (N=78)				69%
			FALDAPREVIR 120 MG 1X AO DIA + DELEOBUVIR 600 MG 3X AO DIA POR 28 SEMANAS (N=46)				39%

Efficacy and safety of faldaprevir, deleobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection and advanced liver fibrosis or cirrhosis.	2B	Zeusem <i>et al.</i> , 2015	DOSE INICAL DE 600 MG DE DELEOBUVIR E 120 MG DE FALDAPREVIR. SEGUIDO POR FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + DELEOBUVIR (600 MG 3X AO DIA) + RIBAVIRINA (3X AO DIA. DOSE POR PESO) POR 16 SEMANAS (N=80)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. PACIENTES COM DOENÇA AVANÇADA OU CIRROSE COMPENSADA.	RVS 12 SEMANAS	METAVIR F0-F2 = 63%
			DOSE INICAL DE 600 MG DE DELEOBUVIR E 120 MG DE FALDAPREVIR. SEGUIDO POR FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + DELEOBUVIR (600 MG 3X AO DIA) + RIBAVIRINA (3X AO DIA. DOSE POR PESO) POR 28 SEMANAS (N=79)				METAVIR F3-F4 = 47%
			DOSE INICAL DE 600 MG DE DELEOBUVIR E 120 MG DE FALDAPREVIR. SEGUIDO POR FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + DELEOBUVIR (600 MG 3X AO DIA) + RIBAVIRINA (3X AO DIA. DOSE POR PESO) POR 40 SEMANAS. (N= 77)				METAVIR F0-F2 = 53%
			DOSE INICAL DE 600 MG DE DELEOBUVIR E 120 MG DE FALDAPREVIR. SEGUIDO POR FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + DELEOBUVIR (600 MG 2X AO DIA) + RIBAVIRINA (2X AO DIA. DOSE POR PESO) POR 28 SEMANAS. (N=87)				METAVIR F3-F4 = 76%
			DOSE INICAL DE 600 MG DE DELEOBUVIR E 120 MG DE FALDAPREVIR. SEGUIDO POR FALDAPREVIR (120 MG 1X AO DIA) + DELEOBUVIR (600 MG 3X AO DIA) POR 28 SEMANAS (N=49)				METAVIR F0-F2 = 48%
							METAVIR F3-F4 = 67%
							METAVIR F0-F2 = 70%
							METAVIR F3-F4 = 67%
							METAVIR F0-F2 = 40%
							METAVIR F3-F4 = 36%

Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis.	3	<b>Kowdley et al., 2014</b>	A. LDV + SOF 8 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA) (N=215)	TAXA HISTÓRICA DE 60%	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE.(N=647)	RVS 12 SEMANAS	96,6% (IC 95% 82,2-99,9)
			B. LDV + SOF + RBV 12 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=215)				85,7% (IC 95% 67,3-96)
			C. LDV + SOF 24 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=216)				96,6% (IC 95% 82,2-99,9)
Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection.	3	<b>Afdhal et al., 2014-b</b>	A. LDV + SOF 12 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA) (N=109)	TAXA HISTÓRICA DE 25%	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E TRATADOS PREVIAMENTE. INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS (N=440)	RVS 12 SEMANAS	86,4% (IC 95% 65,1-97,1)
			B. LDV + SOF + RBV 12 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=111)				81,8% (IC 95% 59,7-94,8)
			C. LDV + SOF 24 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=109)				100% (IC 95% 84,6-100)
			D. LDV + SOF + RBV 24 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=111)				100% (IC 95% 84,6-100)
Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection.	3	<b>Afdhal et al., 2014-A</b>	A. LDV + SOF 12 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=214)	TAXA HISTÓRICA DE 60%	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS (N=865)	RVS 12 SEMANAS	97% (IC 95% 84-99)
			B. LDV + SOF + RBV 12 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=217)				100% (IC 95% 89-100)
			C. LDV + SOF 24 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=217)				96% (IC 95% 84-99)
			D. LDV + SOF + RBV 24 SEMANAS (90 MG+ 400 MG 1X AO DIA (N=217)				100% (IC 95% 90-100)

All-Oral Combination of Ledipasvir, Velpatasvir, Tegobuvir, and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Genotype 1 HCV Infection	2	Wyles et al., 2014	BRAÇO 1: LEDIPASVIR 30 MG 1X AO DIA + VEDROPREVIR 200 MG 1X AO DIA + TEGOBUVIR 30 MG 2X AO DIA +RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS (N=46)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1; NÃO CIRRÓTICOS, NÃO PREVIAMENTE TRATADOS (N=140)	RVS 12 SEMANAS	48%
			BRAÇO 2: LEDIPASVIR 90 MG 1X AO DIA + VEDROPREVIR 200 MG 1X AO DIA + TEGOBUVIR 30 MG 2X AO DIA +RIBAVIRINA POR 12 OU 24 SEMANAS (CONTROLADO POR RESPOSTA) (N=94)				59%. Não estatisticamente diferentes entre grupos
Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection.	2	Marcellin <i>et al.</i> , 2013	DANOPREVIR 300 MG 3X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS +PEG-IFN/RBV POR 24 OU 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=72)	PLACEBO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS (N=225)	RVS 24 SEMANAS	68%; IC 95% (57%-78%)
			DANOPREVIR 600 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS +PEG-IFN/RBV POR 24 OU 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=72)				85% IC 95% (75%-91%)
			DANOPREVIR 600 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS +PEG-IFN/RBV POR 24 OU 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=50)				76% IC 95% (63%-86%)
			PLACEBO + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS +PEG-IFN/RBV POR 48 SEMANAS (N=31)				42% IC 95% (26%-59%)

Randomised study of danoprevir/ritonavir-based therapy for HCV genotype 1 patients with prior partial or null responses to peginterferon/ribavirin.	2	Feld <i>et al.</i> , 2014	GRUPO A: RESPOSTA PARCIAL. INTERFERON-FREE: DANOPREVIR/RITONAVIR 100 MG/100 MG 2X AO DIA + MERICITABINE 1000 MG 2X AO DIA + RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS (N=52)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS COM GENÓTIPO 1 E FALHOS DE TRATAMENTO PRÉVIO COM PEG-IFN/RBV. RESPOSTA PARCIAL OU NULOS DE RESPOSTA (N=379)	RVS 24 SEMANAS	46,2%
			GRUPO B: NULOS DE RESPOSTA. INTERFERON-FREE: DANOPREVIR/RITONAVIR 100 MG/100 MG 2X AO DIA + MERICITABINE 1000 MG 2X AO DIA + RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS (N=49)				45,5%
			GRUPO C: RESPOSTA PARCIAL. TERAPIA TRIPLA. DANOPREVIR/RITONAVIR 100 MG/100 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=50)				51%
			GRUPO D: RESPOSTA PARCIAL. TERAPIA QUÁDRUPLA: DANOPREVIR/RITONAVIR 100 MG/100 MG 2X AO DIA + MERICITABINE 1000 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=77)				86%
			GRUPO E: NULOS DE RESPOSTA. TERAPIA QUÁDRUPLA: DANOPREVIR/RITONAVIR 100 MG/100 MG 2X AO DIA + MERICITABINE 1000 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS (N=77)				80,5%
			GRUPO F: NULOS DE RESPOSTA . TERAPIA QUÁDRUPLA: DANOPREVIR/RITONAVIR 100 MG/100 MG 2X AO DIA + MERICITABINE 1000 MG 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS + 24 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=74)				83,8%



Randomized study of danoprevir/ritonavir-based therapy for HCV genotype 1 patients with prior partial or null responses to peginterferon/ribavirin (MATTERHORN)	2	Feld <i>et al.</i> , 2015	PACIENTES COM RESPOSTA PARCIAL PRÉVIA. DANOPREVIR/RITONAVIR (100 MG/100MG 2X AO DIA) + MERICITABINA (1.000 MG 2X AO DIA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 2X AO DIA.POR 24 SEMANAS	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. PACIENTES PARCIALMENTE RESPONSIVOS OU NULOS DE RESPOSTA A TERAPIA PRÉVIA.	RVS 24 SEMANAS	46,2%
			PACIENTES COM RESPOSTA PARCIAL PRÉVIA. DANOPREVIR/RITONAVIR (100 MG/100MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 2X AO DIA POR 24 SEMANAS.				51%
			PACIENTES COM RESPOSTA PARCIAL PRÉVIA. DANOPREVIR/RITONAVIR (100 MG/100MG 2X AO DIA) + MERICITABINA (1.000 MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 2X AO DIA.POR 24 SEMANAS				86%
			PACIENTES NULOS DE RESPOSTA PRÉVIA. DANOPREVIR/RITONAVIR (100 MG/100MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 2X AO DIA POR 24 SEMANAS.				45,5%
			PACIENTES NULOS DE RESPOSTA PRÉVIA. DANOPREVIR/RITONAVIR (100 MG/100MG 2X AO DIA) + MERICITABINA (1.000 MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 2X AO DIA.POR 24 SEMANAS				80,5%
			PACIENTES NULOS DE RESPOSTA PRÉVIA. DANOPREVIR/RITONAVIR (100 MG/100MG 2X AO DIA) + MERICITABINA (1.000 MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 2X AO DIA.POR 24 SEMANAS. ADICIONAL DE 24 SEMANAS DE PEGINTF E RIBAVIRINA.				83,8%

DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4	2	Everson <i>et al.</i> , 2015	DANOPREVIR/RITONAVIR (200 MG/100MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 1X AO DIA POR 24 SEMANAS. (N=94)	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1 OU 4. NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. PACIENTES COM FIBROSE METAVIR F3 CHEGAVAM A 3%.	RVS 24 SEMANAS	89,1%
			DANOPREVIR/RITONAVIR (100 MG/100MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 1X AO DIA POR 24 SEMANAS (N=93)				78,5%
			DANOPREVIR/RITONAVIR (50 MG/100MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 1X AO DIA POR 24 SEMANAS (N=94)				66%
			DANOPREVIR/RITONAVIR (100 MG/100MG 2X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) 1X AO DIA POR 12 OU 24 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=94)				69,1%
			PLACEBO + PEGINTF + RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS. (N=46)				36,4%

The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis.	2	Manns <i>et al.</i> , 2014	GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS SEGUIDO POR 24 OU 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (GUIADO POR RESPOSTA) (N=66)	BOCEPREVR + PEG-IFN/RBV	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=332)	RVS 24 SEMANAS (DESFECHO SECUNDÁRIO)	89%
			GRAZOPREVR 200 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS SEGUIDO POR 24 OU 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (GUIADO POR RESPOSTA) (N=68)				93%
			GRAZOPREVR 400 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS SEGUIDO POR 24 OU 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (GUIADO POR RESPOSTA). (N=67)				91%
			GRAZOPREVR 800 MG 1X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS SEGUIDO POR 24 OU 48 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (GUIADO POR RESPOSTA). (N=65)				86%
			LEAD IN DE PEG-IFN/RBV POR 4 SEMANAS + BOCEPREVR 800 MG 3X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 OU 32 SEMANAS SEGUIDO POR 12 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=66)				61%. 90% DOS PACIENTES ATINGIRAM SVR24 (TODOS OS GRUPOS GRAZOPREVR). COMPARADO COM 61% QUE RECEBERAM BOC + PEG-IFN/RBV (P < 0,001)

Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial.	2	Lawitz <i>et al.</i> , 2015	GRAZOPREVR (100 MG 1X AO DIA) + ELBASVIR (50 MG 1X AO DIA ) +RBV - 12 SEMANAS (N = 145)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. NÃO TRATADOS COM CIRROSE E PREVIAMENTE TRATADOS COM E SEM CIRROSE COMPENSADA.	RVS 12 SEMANAS	93%
			GRAZOPREVR (100 MG 1X AO DIA) + ELBASVIR (50 MG 1X AO DIA)- 12 SEMANAS (N = 29)				94%
			GRAZOPREVR (100 MG 1X AO DIA) + ELBASVIR (50 MG 1X AO DIA) +RBV - 18 SEMANAS (N= 32)				97%
			GRAZOPREVR (100 MG 1X AO DIA) + ELBASVIR (50 MG 1X AO DIA) - 18 SEMANAS (N= 31)				94%

Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial.	2	Sulkowski et al., 2015	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + ELBASVIR 20 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS	ESTUDO DE GRUPO PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 OU CO-INFECTADOS COM HIV-1. PACIENTES SEM CIRROSE.	RVS 12 SEMANAS	98%
			PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + ELBASVIR 50 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS + RIBAVIRINA POR 24 SEMANAS				98%
			PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + ELBASVIR 50 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS (N=44)				98%
			PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + ELBASVIR 50 MG 1 X AO DIA + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 8 SEMANAS (N=30)				80%
			PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + ELBASVIR 50 MG 1 X AO DIA + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS				98%
			PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + ELBASVIR 50 MG 1 X AO DIA + POR 12 SEMANAS (N=85)				93%
			PACIENTES COINFECTADOS (HIV-1/HCV-1) GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + ELBASVIR 50 MG 1 X AO DIA + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 12 SEMANAS (N=29)				97%
			PACIENTES COINFECTADOS (HIV-1/HCV-1) GRAZOPREVR 100 MG 1X AO DIA + ELBASVIR 50 MG 1 X AO DIA POR 12 SEMANAS. (N=30)				87%

Alisporivir with peginterferon/ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection who failed to respond to or relapsed after prior interferon-based therapy: FUNDAMENTAL, a Phase II trial.	2	Buti <i>et al.</i> , 2014	ALISPORIVIR (600 MG 1X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO 2X AO DIA) POR 48 SEMANAS (N=121)	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1. TRATADOS PREVIAMENTE COM INTERFERON E RIBAVIRINA.	RVS12 SEMANAS	43%
			ALISPORIVIR (800 MG 1X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO 2X AO DIA) POR 48 SEMANAS (N=115)				52%
			PLACEBO + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO 2X AO DIA) POR 48 SEMANAS. (N=114)				15%
			ALISPORIVIR (400 MG 1X AO DIA) + PEGINTF (1X POR SEMANA) + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO 2X AO DIA) POR 48 SEMANAS. (N=109)				65%
JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients.	2B	Pockros <i>et al.</i> , 2013	MERICITABINE 1000MG 2X AO DIA +PEG-IFN/RBV 24 SEMANAS + 0 OU 24 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (GUIADO POR RESPOSTA) (N=81)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1 OU 4 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE INCLUSÃO DE PACIENTES COM CIRROSE.(N=166)	RVS 24 SEMANAS	56.8%, IC 95% (45.9-67.0).
			PLACEBO 2X AO DIA + PEG-IFN/RBV POR 24 SEMANAS + 24 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV (N=85)				EFICÁCIA RELATIVA 20.3%, IC 95% (5.5-35.2)
							36.5%, IC 95% (27.0-47.1)

PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients.	2B	Wedemeyer <i>et al.</i> , 2013	GRUPO A: MERICITABINE 500 MG 2X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RBV POR 24 OU 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=85)	PLACEBO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELOS GENÓTIPOS 1 OU 4 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE. INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS (N=424)	RVS 24 SEMANAS	48,8%
			GRUPO B: MERICITABINE 1000 MG 2X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 8 SEMANAS + PEG-IFN/RBV POR 24 OU 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=84)				42,0%
			GRUPO C: MERICITABINE 1000 MG 2X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RBV POR 24 OU 48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=85)				32,9%
			GRUPO D: MERICITABINE 1000 MG 2X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RBV POR 48 SEMANAS (N=85)				50,6%
			GRUPO E: PLACEBO 2X AO DIA +PEG-IFN/RBV POR 12 SEMANAS + PEG-IFN/RBV POR 48 SEMANAS (N=85)				51,2%
Efficacy and safety of valopicitabine in combination with pegylated interferon-? (Peg IFN) and ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C	2	Poordad <i>et al.</i> , 2007	(LEAD IN VALPOCITABINE POR UMA SEMANA) + 12 SEMANAS DE VALPOCITABINE 200 MG 1X AO DIA +PEG + 36 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV	PLACEBO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=117)	RVS 12 SEMANAS	62%
			(LEAD IN VALPOCITABINE POR UMA SEMANA) + 12 SEMANAS DE VALPOCITABINE 200 MG 1X AO DIA +PEG-IFN/RBV + 36 SEMANAS DE PEG-IFN/RBV				67%
			PLACEBO + PEG-IFN/RBV POR 48 SEMANAS				44%

Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection (PROVE-2)	2	Hézode et al., 2009	TELAPREVIR (1250 MG + 750 MG 3 X AO DIA) + PEG + RIB 12 SEMANAS + PEG + RIB 12 SEMANAS (N=82)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1	RVS 24 SEMANAS	69%
			TELAPREVIR (1250 MG + 750 MG 3 X AO DIA) + PEG + RIB 12 SEMANAS (N=81)				60%
			TELAPREVIR (1250 MG + 750 MG 3 X AO DIA) + PEG 12 SEMANAS (N=82)				36%
			PLACEBO + PEG + RIB 12 SEMANAS + PEG + RIB 36 SEMANAS (N=78)				46%
Telaprevir Open-Label Study in Co-Infected Patients	3		TELAPREVIR 750 OU 1250 MG (DE ACORDO COM REGIME ANTI-HIV) 3 X AO DIA POR 12 SEMANAS + PEG E RIBAVIRA POR 48 SEMANAS (N=82)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO			
VX-950-C211 - A Dosing Regimen Study (Twice Daily Versus Every 8 Hours) of Telaprevir in Treatment-naïve Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection	3	Janssen Infectious Diseases BVBA. Vertex Pharmaceuticals Incorporated . 2010	TELAPREVIR 750 MG (2 COMPRIMIDOS 3X AO DIA POR 12 SEMANAS) + PEGINTF (1X POR SEMANA) E RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 A 48 SEMANAS.	ESTUDO DE NÃO INFERIORIDADE	PACIENTES MONOINFECAADOS PELO GENÓTIPO 1 E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE.	RVS 12 SEMANAS	72,8%
			TELAPREVIR 1.125 MG (3 COMPRIMIDOS 3X AO DIA POR 12 SEMANAS) + PEGINTF (1X POR SEMANA) E RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) POR 24 A 48 SEMANAS.				74,3%. LIMITE DE NÃO INFERIORIDADE = - 11%. INTERVALO DE CONFINAÇA -4,9 A 12. TRATAMENTO COM DOSE MENOR É NÃO INFERIOR.
Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection	3	Jacobson et al., 2011	TELAPREVIR (750 MG 3 X AO DIA) + PEG + RIB 12 SEMANAS + 36 OU 48 SEMANAS PEG + RIB (GUIADO POR RESPOSTA)	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1	RVS 24 SEMANAS	75%
			TELAPREVIR (750 MG 3 X AO DIA) + PEG + RIB 8 SEMANAS + PLACEBO + PEG + RIB 4 SEMANAS + 36 OU 48 SEMANAS PEG + RIB (GUIADO POR RESPOSTA)				69%
			PLACEBO + PEG + RIB 12 SEMANAS + PEG + RIB 36 SEMANAS				44%



Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa- 2a or -2b to patients with chronic hepatitis	2	Marcellin et al., 2010	TELAPREVIR (750 MG 3 X AO DIA) POR 12 SEMANAS + PEG ALFA2A 180 MCG + 1000-1200 RIB POR 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=40)	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 (N=161)	RVS 12 SEMANAS	85%
			TELAPREVIR (750 MG 3 X AO DIA) POR 12 SEMANAS + PEG ALFA2B 1,5 MCG/KG + 800-1200 RIB POR 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=42)				81%
			TELAPREVIR (1125 MG 2 X AO DIA) POR 12 SEMANAS + PEG ALFA2A 180 MCG + 1000-1200 RIB POR 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=40)				83%
			TELAPREVIR (1125 MG 2 X AO DIA) POR 12 SEMANAS + PEG ALFA2B 1,5 MCG/KG + 800-1200 RIB POR 24/48 SEMANAS (GUIADO POR RESPOSTA) (N=39)				82%
Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection (PROVE-1)	2	McHutchison et al., 2009	TELAPREVIR (1250 MG + 750 MG 3 X AO DIA) + PEG + RIB 12 SEMANAS + PEG + RIB 12 SEMANAS (N=75)	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 (N=250)	RVS 24 SEMANAS	41,3%
			TELAPREVIR (1250 MG + 750 MG 3 X AO DIA) + PEG + RIB 12 SEMANAS + PEG + RIB 36 SEMANAS (N=79)				67,1%
			TELAPREVIR (1250 MG + 750 MG 3 X AO DIA) + PEG + RIB 12 SEMANAS (N=79)				60,8%
			PLACEBO + PEG + RIB 12 SEMANAS + PEG + RIB 36 SEMANAS (N=17)				35,3%

Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan.	3	Kumada <i>et al.</i> , 2012	TELAPREVIR (750 MG 3X AO DIA) 12 SEMANAS + PEG (1,5MCG/KG 1X POR SEMANA) + RIB (200-600MG, DOSE POR PESO) 24 SEMANAS (N=126)	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES JAPONESES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 (N=189)	RVS 24 SEMANAS	73%
			PEG + (1,5MCG/KG 1X POR SEMANA) + RIB (200-600MG, DOSE POR PESO) 48 SEMANAS (N=63)				49,2%
A Safety and Effectiveness Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment	3	Tibotec BVBA. 2008	12 SEMANAS DE TELAPREVIR 750 MG 3X AO DIA SEGUIDO POR 4 SEMANAS DE PLACEBO EM COMBINAÇÃO COM 48 SEMANAS DE PEG-IFN-ALFA-2A E RIBAVIRINA NAS DOSES PADRÃO (N=266)	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E TRATADOS PREVIAMENTE COM PEG-IFN/RIB E NULOS DE RESPOSTA PRÉVIA (N=662)	RVS 24 SEMANAS	64,2%
			4 SEMANAS DE PLACEBO SEGUIDO POR 12 SEMANAS DE TELAPREVIR 750 MG 3X AO DIA EM COMBINAÇÃO COM 48 SEMANAS DE PEG-IFN-ALFA-2A E RIBAVIRINA NAS DOSES PADRÃO (N=264)				66,3%
			PLACEBO EM COMBINAÇÃO COM PEG- IFN-ALFA-2A E RIBAVIRINA POR 16 SEMANAS. PARTICIPANTES RECEBERAM PEG- IFN-ALFA-2A E RIBAVIRINA POR 32 SEMANAS SUBSEQUENTES (N=132)				16,6%
Telaprevir Open-Label Study in Co-Infected Patients	3		TELAPREVIR (DOSE DEPENDENTE DO REGIME HAART DO PACIENTE, 750 OU 1125 MG A CADA 8 HORA POR 12 SEMANAS EM COMBINAÇÃO COM PEG- INTERFERON ALFA E RIBAVIRINA POR 48 SEMANAS.	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO	PACIENTES COINFECTADOS POR HIV-1 OU HIV-2 E HCV-1. EM TRATAMENTO COM REGIME HAART. PACIENTES COM FIBROSE AVANÇADA OU CIRROSE COMPENSADA.	RVS 12 SEMANAS	

The Effect of Boceprevir in Russian Participants Diagnosed With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P08160)	3	Merck Sharp & Dohme Corp. 2011	LEAD IN COM PEGINTF E RIBAVIRINA POR 4 SEMANAS. DEPOIS ADICIONA-SE BOCEPREVIR (800 MG 3X AO DIA) POR 32 SEMANAS. DEPOIS PALCEBO + PEGINTF + RIBAVIRINA POR 20 SEMANAS (N=159)	CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES RUSSOS MONOINFECTADOS POR GENÓTIPO 1. TRATADOS E NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (N=237).	RVS 24 SEMANAS	74,8%
			LEAD IN COM PEGINTF E RIBAVIRINA POR 4 SEMANAS. DEPOIS ADICIONA-SE PALCEBO (800 MG 3X AO DIA) POR 44 SEMANAS (N=78)				46,2%
			BRAÇO CROSSOVER. RECEBE PACIENTES DO BRAÇO PLACEBO QUE ATINGIRAM CRITÉRIO DE FUTILIDADE.				-
Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial	2	Py <i>et al.</i> , 2010	PEG + RIB 48 SEMANAS	ESTUDO DE GRUPOS PARALELOS	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1.	RVS 24 SEMANAS	38%
			LEAD IN + PEG + RIB + BOC 800 MG 3X AO DIA 28 SEMANAS				56%
			LEAD IN + PEG + RIB + BOC 800 MG 3X AO DIA 48 SEMANAS				75%
			PEG + RIB + BOC 800 MG 3X AO DIA 28 SEMANAS				54%
			PEG + RIB + BOC 800 MG 3X AO DIA 48 SEMANAS				67%
			PEG + RIB + BOC 800 MG 3X AO DIA 48 SEMANAS (BRAÇO 2)				50%
			PEG + RIB (BAIXA DOSE) + BOC 800 MG 3X AO DIA 48 SEMANAS (BRAÇO 2)				36%
Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection (SPRINT-2)	3	Poordad <i>et al.</i> , 2011	GRUPO1: PLACEBO + PEG + RBV – 48 SEMANAS	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE E MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1	RVS 24 SEMANAS	38%
			GRUPO 2 -I: BOCEPREVIR POR 24 SEMANAS + PEG + RBV ATÉ 48 SEMANAS				63%
			GRUPO 2 - II: BOCEPREVIR + PEG + RBV POR 28 SEMANAS				
			GRUPO 3: BOCEPREVIR + PEG + RBV POR 48 SEMANAS				66%

Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (StudyP05685AM2) (COMPLETED)	3	Merck Sharp & Dohme Corp. 2009	PEGINTERFERON ALFA-2A (180 MG/SEMANA SUBCUTÂNEO [SC]) + RIBAVIRINA (1000 A 1200 MG/DIA VIA ORAL [PO]) POR 4 SEMANAS SEGUIDO POR PLACEBO (800 MG 3X AO DIA VIA ORAL) + PEGINTERFERON ALFA-2A 180 MG/SEMANA SC + RIBAVIRINA 1000 A 1200 MG/DIA PO DIVIDIDA DUAS VEZES AO DIA (BID) POR 48 SEMANAS COM 24 SEMANAS DE SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO (N=67)	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE COM PEG-IFN/RIB E FALHOS DE TRATAMENTO. MONINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 (N=201)	RVS 24 SEMANAS	20,9%
			PEGINTERFERON ALFA-2A (180 MG/SEMANA SUBCUTÂNEO [SC]) + RIBAVIRINA (1000 A 1200 MG/DIA VIA ORAL [PO]) POR 4 SEMANAS SEGUIDO POR BOCEPREVIR (800 MG 3X AO DIA VIA ORAL) + PEGINTERFERON ALFA-2A 180 MG/SEMANA SC + RIBAVIRINA 1000 A 1200 MG/DIA PO DIVIDIDA DUAS VEZES AO DIA (BID) POR 48 SEMANAS COM 24 SEMANAS DE SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO (N=134)				64,2%

Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (StudyP05101AM3) (COMPLETED-II)	3	Merck Sharp & Dohme Corp. 2008	GRUPO PLACEBO PLACEBO+PEG2B+RBV, POR 44 SEMANAS	ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO	PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE COM PEG-IFN/RIB E FALHOS DE TRATAMENTO. MONINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 (N=201)	RVS 24 SEMANAS	21,3%
			<p>PARTICIPANTES NO GRUPO PLACEBO RECEBERAM, PEG2B + RIBAVIRIN (RBV) (DOSE POR PESO) POR 4 SEMANAS SEGUIDO POR PLACEBO + PEG2B + RBV (DOSE POR PESO) POR 44 SEMANAS COM 24 SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO (N=80)</p> <p>PEG2B + RBV (DOSE POR PESO) POR 4 SEMANAS SEGUIDO POR BOCEPREVIR (200 MG NA DOSE DE 800 MG 3X AO DIA) + PEG2B + RBV (DOSE POR PESO) POR 32 SEMANAS, ENTÃO:</p> <p>1. REGIME DE 36 SEMANAS: PARTICIPANTES QUE APRESENTARAM HCV-RNA INDETECTÁVEL NA 8ª SEMANA DISCONTINUARAM O TRATAMENTO.</p> <p>2. REGIME DE 48 SEMANAS PARTICIPANTES QUE APRESENTARAM HCV-RNA DETECTÁVEL NA 8ª SEMANA CONTINUAM POR 12 SEMANAS ADICIONAIS DE TERAPIA, SEGUIDO POR 24 SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO. (N=162)</p>				58,6%
			PEG2B + RBV (DOSE POR PESO) POR 4 SEMANAS SEGUIDO POR BOCEPREVIR (200 MG NA DOSE DE 800 MG 3X AO DIA)+ PEG2B + RBV (DOSE POR PESO) POR 44 SEMANAS COM 24 SEMANAS DE SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO (N=161)				66,5%
Boceprevir Treatment in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin (P05514) (PROVIDE)	3	Merck Sharp & Dohme Corp. 2009	FASE INICIAL DE 2 OU 4 SEMANAS COM PEG-IFN/RIB. ENTÃO: PEGINTERFERON ALFA-2B 1.5 µG/KG/SEMANA SUBCUTÂNEO + RIBAVIRINA (DOSE POR PESO) + BOCEPREVIR (800 MG 3X AO DIA) POR 44 SEMANAS SEGUIDO POR ACOMPANHAMENTO DE 24 SEMANAS (N=168)	ESTUDO DE BRAÇO ÚNICO	PACIENTES MONOINFECTADOS PELO GENÓTIPO 1 E TRATADOS PREVIAMENTE COM PEG-IFN/RIB. NULOS DE RESPOSTA PRÉVIA= 52; RESPOSTA PARCIAL=85; RELAPSO PRÉVIO=29; OUTROS=2	RVS 24 SEMANAS	RESPOSTA TOTAL= 65%. NULOS DE RESPOSTA PRÉVIA= 41%; RESPOSTA PARCIAL=67%; RELAPSO PRÉVIO=96%;

## APÊNDICE D – CUSTOS DOS TRATAMENTOS NOVOS E ATUAIS PARA HEPATITE C.

**TABELA 1 – TRATAMENTOS NOVOS**

GENÓTIPO HCV	CONDIÇÃO DE TRATAMENTO	PRIORIDADE	MEDICAMENTOS	TEMPO DE TRATAMENTO	Quantidade Total	Custo Mínimo	Custo Máximo
1a	VIRGENS DE TRATAMENTO	1	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	12 SEMANAS	84 Sofosbuvir, 84 Daclatasvir	R\$ 31.171,56	R\$ 32.406,08
1a	VIRGENS DE TRATAMENTO	1	SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR	12 SEMANAS	84 Sofosbuvir, 84 Simeprevir		
1a	PREVIAMENTE TRATADOS	1	SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR	12 SEMANAS	84 Sofosbuvir, 84 Simeprevir	R\$ 32.406,08	R\$ 62.343,13
1a	PREVIAMENTE TRATADOS	2	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	24 SEMANAS	168 Sofosbuvir, 168 Daclatasvir		
1b	VIRGENS DE TRATAMENTO	1	DACLATASVIR + PEG-IFN/RBV	24 SEMANAS	168 Daclatasvir, 840 Ribavirina, 24 Pegintereferon	R\$ 21.950,33	R\$ 21.950,33
1b	PREVIAMENTE TRATADOS	1	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	24 SEMANAS	168 Sofosbuvir, 168 Daclatasvir	R\$ 62.343,13	R\$ 62.343,13
1+ HIV	VIRGENS DE TRATAMENTO	1	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	12 SEMANAS	84 Sofosbuvir, 84 Daclatasvir	R\$ 31.171,56	R\$ 31.171,56
1+ HIV	PREVIAMENTE TRATADOS	1	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	24 SEMANAS	168 Sofosbuvir, 168 Daclatasvir	R\$ 62.343,13	R\$ 62.343,13
2 (HIV OU NÃO)	VIRGENS DE TRATAMENTO	1	SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA	12 SEMANAS	84 Sofosbuvir, 420 Ribavirina	R\$ 23.206,00	R\$ 23.206,00
2	PREVIAMENTE TRATADOS	1	SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA	12 SEMANAS	84 Sofosbuvir, 420 Ribavirina	R\$ 23.206,00	R\$ 23.206,00
2 +HIV	PREVIAMENTE TRATADOS	1	SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA	24 SEMANAS	168 Sofosbuvir, 840 Ribavirina	R\$ 46.412,00	R\$ 46.412,00
3	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	1	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	12 SEMANAS	84 Sofosbuvir, 84 Daclatasvir	R\$ 31.171,56	R\$ 31.171,56

3+HIV	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	1	SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA	24 SEMANAS	168 Sofosbuvir, 840 Ribavirina	R\$ 46.412,00	R\$ 46.412,00
4	VIRGENS DE TRATAMENTO	1	DACLATASVIR + PEG-IFN/RBV	24 SEMANAS	168 Daclatasvir, 840 Ribavirina, 24 Pegintereferon	R\$ 21.950,33	R\$ 21.950,33

**TABELA 2 – TRATAMENTOS ATUAIS**

GENÓTIPO HCV	CONDIÇÃO DE TRATAMENTO	PRIORIDADE	MEDICAMENTOS	TEMPO DE TRATAMENTO	Quantidade Mínima	Quantidade Máxima	Custo Mínimo		Custo máximo
1 (METAVIR F2)	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	NÃO SE APLICA	PEGINTERFERON ALFA + RIBAVIRINA	48 A 72 SEMANAS	48 Peginterferon, 1680 Ribavirina	72 Peginterferon, 2520 Ribavirina	R\$	11.803,20	R\$ 17.704,80
1 (METAVIR F3 OU F4)	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	1	TELAPREVIR + PEGINTERFERON ALFA + RIBAVIRINA	48 SEMANAS DE PEGINTERFERON ALFA + RIBAVIRINA DAS QUAIS 12 COM TELAPREVIR (TERAPIA TRIPLA)	504 Telaprevir, 48 Peginterferon, 1680 Ribavirina		R\$	52.375,20	R\$ 60.294,72
	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	2	BOCEPREVIR + PEGINTERFERON ALFA + RIBAVIRINA	48 SEMANAS DE PEGINTERFERON ALFA + RIBAVIRINA DAS QUAIS 44 COM BOCEPREVIR (TERAPIA TRIPLA)	3696 Boceprevir, 48 Peginterferon, 1680 Ribavirina				
2 OU 3 (METAVIR F2)	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	1	INTERFERON CONVENCIONAL + RIBAVIRINA	24 SEMANAS	24 Peginterferon, 840 Ribavirina		R\$	5.901,60	R\$ 5.901,60
2 OU 3 (METAVIR F3 OU F4)	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	1	INTERFERON CONVENCIONAL + RIBAVIRINA	48 SEMANAS	48 Peginterferon, 1680 Ribavirina		R\$	11.803,20	R\$ 11.803,20

4 OU 5	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	1	PEGUIINTERFERON ALFA + RIBAVIRINA	48 A 72 SEMANAS	48 Peginterferon, 1680 Ribavirina	72 Peginterferon, 2520 Ribavirina	R\$	11.803,20	R\$ 17.704,80
PACIENTES COM HIV INDEPENDENTEMENTE DO GENÓTIPO (CERCA DE 10% DOS PACIENTES)	VIRGENS DE TRATAMENTO E PREVIAMENTE TRATADOS	1	PEGUIINTERFERON ALFA + RIBAVIRINA	48 A 72 SEMANAS	48 Peginterferon, 1680 Ribavirina	72 Peginterferon, 2520 Ribavirina	R\$	11.803,20	R\$ 17.704,80