

Ampliação do tempo de
tratamento HCV – Genótipo 3
com Cirrose, para 24 semanas

Nº 265
Maio/2017



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 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

Site: conitec.gov.br



CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	6
2.	INTRODUÇÃO	9
2.1.	Justificativa.....	10
3.	METODOLOGIA.....	11
3.1.	Revisão Integrativa da Literatura	11
4.	ETAPAS DO PROCESSO DE REVISÃO INTEGRATIVA.....	12
4.1.	Definição da Questão Norteadora	12
4.2.	Critérios de Inclusão.....	13
4.3.	Critérios de Exclusão	13
4.4.	Definição dos Locais de Busca.....	13
4.5.	Escolha dos Descritores.....	14
4.6.	Coleta de Dados	14
5.	REVISÃO DA LITERATURA REFERENTE À EFICÁCIA DOS DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DA CHC PELO HCV, GENÓTIPO 3	15
5.1.	Resgate e pacientes que falhem a esquemas terapêuticos com os novos medicamentos de ação direta, incluindo os inibidores de NS5A.....	20
5.2.	Resumo dos principais dados dos estudos acima detalhados:	21
6.	CONCLUSÕES FINAIS	21
7.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL.....	22
7.1.	Metodologia	22
8.	RECOMENDAÇÃO INICIAL.....	25
9.	CONSULTA PÚBLICA	26
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	27
11.	DECISÃO	28
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sofosbuvir + daclatasvir associado ou não a ribavirina

Indicação: Pacientes portadores de hepatite C, genótipo 3 com cirrose hepática

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS

Contexto: A Organização Mundial da Saúde reconhece a epidemia de hepatites virais como um problema de saúde pública mundial. Vários esforços estão sendo realizados ao redor do planeta para promover estratégias e políticas de prevenção e controle das hepatites virais. Estima-se que a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) atinge mais de 100 milhões em todo o mundo. No Brasil, cerca de 1,4 a 1,7 milhões de pessoas encontram-se afetadas por esta infecção e apresentam o risco de desenvolver as complicações da doença (fibrose, cirrose, insuficiência hepática, hepatocarcinoma). Especificamente, genótipo 3 (GEN 3) constitui o segundo genótipo mais comum, o que corresponde a 30% de todos os casos de hepatite C crônica em todo o mundo. No Brasil e em toda a América Latina, a prevalência deste genótipo é alta. O Ministério da Saúde elaborou e disponibilizou, em julho de 2015, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da doença e o SUS faz a oferta de toda a linha de cuidado prevista no referido protocolo, que inclui além do diagnóstico, o tratamento por meio de medicamentos com associações entre antivirais de ação direta para todos os genótipos do vírus da hepatite C. No entanto, após um período de incorporação da nova terapia, os especialistas entendem como emergencial **a ampliação do tempo de tratamento do paciente portador de hepatite C crônica, genótipo 3 com cirrose, para 24 Semanas**, uma vez que o tratamento de 12 semanas não tem apresentado resultados favoráveis.

Pergunta: “o tratamento utilizando sofosbuvir e daclatasvir, com ou sem ribavirina, por 24 semanas em pacientes com hepatite C crônica, genótipo 3 e com cirrose, apresenta maior eficácia quando comparado com o tratamento utilizando a mesma terapêutica no período de 12 semanas?”

Evidências científicas: Após a realização das buscas, observou-se que, em estudos fase 3, a utilização de sofosbuvir + daclatasvir (com ou sem o uso da ribavirina) por 12 semanas, para o tratamento da hepatite C em pacientes cirróticos genótipo 3, proporciona taxas de sucesso terapêutico que variam de 25% a 68%. Em estudos de vida real, a utilização de sofosbuvir +



daclatasvir (com ou sem o uso da ribavirina) por 24 semanas, para o tratamento da hepatite C em pacientes cirróticos genótipo 3, obteve taxas de 78% a 88% de sucesso terapêutico. Desta forma, as principais guias terapêuticas em todo o mundo passaram a recomendar a extensão de 24 semanas para pacientes com genótipo 3, cirróticos tratados com o esquema de sofosbuvir, associado ou não à ribavirina.

Análise de Impacto Orçamentário: a ampliação do tempo de tratamento HCV – genótipo 3 com cirrose, para 24 semanas resultaria em um acréscimo de R\$ 36.925.634,2113 no tratamento sem ribavirina e de R\$ 36.925.681,2513 no tratamento com ribavirina. O impacto orçamentário ao final do triênio seria de R\$ 110.776.902,6339 sem ribavirina e de R\$ 110.777.043,7539 no tratamento com ribavirina.

Discussão: o resgate terapêutico de pacientes já tratados com os novos medicamentos de ação direta, compõem um dos maiores desafios terapêuticos da atualidade, pois, a maioria dos pacientes que falham a estes esquemas, apresentam variantes de resistência que comprometem a utilização de medicamentos da mesma classe. Esta preocupação aumenta quando se refere ao retratamento de cirróticos, que são os que mais falham e os que tem menos tempo para aguardar a aprovação de novas opções de resgate, ainda em investigação. Sendo assim, em pacientes com genótipo 3 e doença avançada é muito importante otimizar o esquema de tratamento no sentido de se diminuir a necessidade de retratamento. Desta forma, a recomendação atual, é que os esquemas terapêuticos sejam utilizados de forma mais otimizada possível, tornando-os mais eficazes no sentido de diminuir a chance de falha terapêutica.

Recomendação inicial: recomendação preliminar favorável à ampliação do tempo de tratamento HCV – genótipo 3 com cirrose, para 24 semanas. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

Consulta pública: A Consulta pública nº 43, de 20 de dezembro de 2016 publicada no Diário Oficial da União em 21 de dezembro de 2016 permaneceu aberta para contribuições no período de 22/12/2016 a 10/01/2017. Foram recebidas 10 respostas por meio do formulário destinado a contribuições técnico-científicas e 33 por meio do formulário para contribuições relativas a opiniões e experiências profissionais ou pessoais. O nível de concordância integral com a recomendação inicial da CONITEC foi de 100% para as contribuições técnicas, não se identificando fato novo que pudesse modificar a recomendação inicial favorável da comissão pela ampliação do tempo de tratamento ou que pudesse inviabilizar a análise apresentada nesse parecer. As experiências profissionais relatadas convergem com a proposta de



ampliação do tempo de tratamento identificando o baixo aproveitamento, em termos de negatificação viral, com o uso do esquema posológico de 12 semanas.

Recomendação final: Aos 09 (nove) dias do mês de março de 2017 reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação do tempo de tratamento com sofosbuvir e daclatasvir de 12 para 24 semanas nos casos de Hepatite C genótipo 3 com cirrose hepática.

Decisão: Ampliar o tempo de tratamento com sofosbuvir e daclastavir nos casos de hepatite C - genótipo 3 com cirrose hepática no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dada pela Portaria nº 18, publicada no DOU nº 77, do dia 24 de abril de 2017, seção 2, pág. 57.



2. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde¹ reconhece a epidemia de hepatites virais como um problema de saúde pública mundial. Vários esforços estão sendo realizados ao redor do planeta para promover estratégias e políticas de prevenção e controle das hepatites virais. A redução da morbimortalidade relacionada às hepatites virais no mundo deve ser buscada pelos países, sendo o atual momento bastante oportuno, uma vez que a indústria farmacêutica apresenta novas tecnologias tanto para tratamento, com novas drogas que proporcionam taxas de cura superiores a 95%, bem como recursos de monitoramento, com o desenvolvimento de exames de imagem não invasivos para avaliação da fibrose hepática.

Estima-se que a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) atinge mais de 100 milhões em todo o mundo². No Brasil, cerca de 1,4 a 1,7 milhões de pessoas encontram-se afetadas por esta infecção³ e apresentam o risco de desenvolver as complicações da doença (fibrose, cirrose, insuficiência hepática, hepatocarcinoma). Estudos de base populacional (Pereira, 2009⁴) e modelos matemáticos⁵ apresentam o Brasil como um país de baixa prevalência.

O Brasil tem demonstrado grande pioneirismo no campo do tratamento da hepatite C, tendo sido um dos primeiros países a incorporar novas tecnologias ao sistema público de saúde, tendo sido disponibilizado em 2015, o acesso as novas drogas antivirais de ação direta, daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir, por meio da portaria nº 37, de 24 de julho de 2015 tornando pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁶ para Hepatite Viral C Crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde(SUS).

De acordo com o PCDT para hepatite C e coinfeções, o acompanhamento dos pacientes deve ser realizado de maneira próxima, focada em um atendimento multiprofissional, visto regularmente, com o período entre as consultas definido de maneira individualizada, para realização de exames periódicos para monitoramento da doença hepática. Dentre os exames que constam nas recomendações do PCDT para o manejo dos pacientes portadores com hepatite C estão: hemograma, bioquímica básica, em especial as provas de função hepática, coagulograma, endoscopia digestiva alta, biópsia hepática (ou método não invasivo como elastografia), genotipagem (antes do início do tratamento) e carga viral (HCV-RNA) para monitoramento. Para o rastreamento de neoplasias hepáticas, serão utilizados exames de imagem e a dosagem de alfafetoproteína⁶.

O tratamento medicamentoso para a hepatite C está disponível no Brasil por meio do Sistema Único de Saúde desde a criação do Programa Nacional de Hepatites Virais em 2002.



Durante os anos da existência do programa, com a evolução tecnológica e com o surgimento de novas evidências, o tratamento da hepatite C sofreu diversas modificações, novos critérios de indicação, novos esquemas de associações medicamentosas e novos critérios de tratamento foram incorporados ao SUS e ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Hepatite C.

Os novos medicamentos já incorporados têm apresentado maior segurança de uso, menor ocorrência de reações adversas, maior comodidade posológica, uma vez que são praticamente de uso oral, e apresentam taxas de cura que podem alcançar reposta virológica sustentada superiores à 95%.

2.1. Justificativa

O HCV genótipo 3 (GEN 3) constitui o segundo genótipo mais comum, o que corresponde a 30% de todos os casos de hepatite C crônica em todo o mundo⁷. No Brasil e em toda a América Latina, a prevalência deste genótipo é alta^{7,8}. Também é o mais frequente entre os usuários de drogas injetáveis, bem como, é o segundo entre indivíduos co-infectados pelo HIV⁹.

Diferentes estudos sugerem que o genótipo 3 (GEN 3) esteja associado às formas mais agressivas de doença hepática, incluindo cirrose hepática e carcinoma hepatocelular¹⁰.

O uso de alfapecuinterferona (Peg-IFN) em combinação com a ribavirina (RBV), era, até recentemente, o tratamento de escolha para pacientes com hepatite C crônica. No entanto, o desenvolvimento de medicamentos de ação direta (DAA) modificou este paradigma entre pacientes com hepatite C crônica, co-infectados pelo HIV ou mono-infectados pelo VHC¹⁰⁻¹¹.

Nesta nova era, diferentes medicamentos de ação direta têm sido avaliados e aprovados, para o tratamento de pacientes com doença hepática crônica pelo vírus da hepatite C genótipo 3. Entre as principais recomendações para este tratamento destacam-se as seguintes combinações:

- a) Sofosbuvir associado a velpatasvir^{12,13}
- b) Sofosbuvir associado a daclatasvir^{14,15}
- c) Sofosbuvir associado a peguinterferona e ribavirina¹⁶
- d) Sofosbuvir associado a elbasvir e grazoprevir¹⁷



De forma geral, a utilização de sofosbuvir associado a velpatasvir ou daclatasvir configuram-se como as opções preferenciais na maioria das guias terapêuticas em todo o mundo^{25,26}. No entanto, mesmo para estes esquemas, a presença de cirrose permanece como um desafio e pacientes com esta condição apresentam as piores chances de cura^{14, 17, 25, 26}.

No Brasil, de acordo com o preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Co-infecções, publicado em 27 de junho de 2015, o tratamento da hepatite C crônica pelo genótipo 3, deve seguir a qualquer uma das seguintes recomendações:

- I. Para pacientes tolerantes à alfapeguinterferona: - associação de sofosbuvir + alfapeguinterferona + ribavirina por 12 semanas
- II. Para pacientes intolerantes à alfapeguinterferona: - a associação sofosbuvir + daclatasvir por período de 12 semanas. O acréscimo de ribavirina a este regime terapêutico poderá ser realizado para pacientes experimentados nulos de resposta à alfapeguinterferona, coinfectados HCV-HIV ou portadores de cirrose hepática, a fim de aumentar a taxa de RVS.

As recomendações anteriormente descritas, foram baseadas em dados de literatura disponíveis e publicados até a data de publicação do referido PCDT.

No Brasil, de acordo com o preconizado no atual PCDT, o tratamento está priorizado para os pacientes com doença avançada (Metavir F2 há mais de 3 anos por biópsia hepática, F3 ou F4), independente do genótipo envolvido. Para o genótipo 3, não está preconizada a diferenciação de tempo de tratamento para pacientes portadores ou não de cirrose hepática, diferentemente do que ocorre para os pacientes portadores de genótipo 1.

3. METODOLOGIA

3.1. Revisão Integrativa da Literatura

Para elaboração do presente estudo, utilizou-se o método de Revisão Integrativa da Literatura (RI), a partir da busca de artigos científicos que descrevem a eficácia do tratamento de 24 semanas para pacientes com hepatite C crônica, genótipo 3 e com cirrose, quando comparado com o tratamento de 12 semanas. Frente à necessidade de asseverar terapêuticas



medicamentosas com maior eficácia, a RI torna-se imprescindível como relevante ferramenta, principalmente, na área da saúde, uma vez que possibilita aos pesquisadores sintetizar as investigações realizadas referentes a determinado tema, direcionando a prática por meio de conhecimento científico construído sobre o assunto em questão²⁷.

O referido método possibilita a síntese de conhecimento e a incorporação dos resultados de estudos na prática, neste caso, na melhor indicação terapêutica para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica, genótipo 3 e com cirrose. Neste sentido, frente à importância de desenvolver pesquisas com resultados fidedignos, observa-se que, na área da saúde, as disponibilizações de informações estão aumentando e atingindo, cada vez mais, um nível de grande complexidade, sendo então imprescindível refletir sobre métodos que venham subsidiar e avaliar, de maneira crítica, essas pesquisas, delimitando as etapas percorridas para alcançar os objetivos das investigações, permitindo que seus achados sejam utilizados pelos profissionais de forma mais fidedigna e científica possível.

A RI permite, na definição da amostragem, delineamentos distintos e variados, podendo ser incluídos estudos experimentais e não experimentais. Permite utilizar literatura empírica e teórica, incorporar definições de conceitos, revisar teorias e evidências, assim como analisar possíveis problemas metodológicos. Possibilita também a inclusão de pesquisas qualitativas e quantitativas, proporcionando assim, maior compreensão sobre o tema estudado²⁸. Pode-se dizer também que esse método exige dos pesquisadores o rigor metodológico e a clareza na divulgação dos resultados, no intuito, de proporcionar, ao leitor, maior compreensão sobre o trabalho desenvolvido.

4. ETAPAS DO PROCESSO DE REVISÃO INTEGRATIVA

4.1. Definição da Questão Norteadora

No intuito de dar início ao presente estudo, foi necessário delinear a questão norteadora. Para tal, utilizou-se para a elaboração da questão, a estratégia PICO²⁹, sendo “P” pacientes com HCV, genótipo 3 e com cirrose, “I” ao fenômeno de interesse, que no presente estudo refere-se ao tratamento utilizando SOFOSBUVIR + DACLATASVIR, 24 semanas, “C” à comparação, que neste estudo será com tratamento de 12 semanas e o “O” ao desfecho, o



resultado que se espera encontrar, sendo nesta pesquisa, a eficácia dos tratamentos de pacientes com HCV, genótipo 3 e com cirrose, 24 semanas. Assim, define-se que:

P = Pacientes com HCV, genótipo 3 e com cirrose.

I = Tratamento utilizando SOFOSBUVIR + DACLATASVIR, 24 semanas

C = Tratamento de 12 semanas a pacientes com HCV, genótipo 3 e com cirrose

O = A eficácia do tratamento de 24 semanas para pacientes com HCV, genótipo 3 e com cirrose.

Assim, a questão norteadora de busca é:

Identificar se o tratamento utilizando sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas em pacientes com hepatite C crônica, genótipo 3 e com cirrose apresenta maior eficácia quando comparado com o tratamento utilizando a mesma terapêutica no período de 12 semanas?

4.2. Critérios de Inclusão

- Artigos Originais;
- Estudos Primários na íntegra, publicados no período de 2006 a 2016;
- Idiomas português, inglês e espanhol;
- Artigos na íntegra que estejam disponibilizados gratuitamente na internet;
- Guidelines.

4.3. Critérios de Exclusão

- Artigos de Revisão, Dissertações, Teses, Monografias, Livros;
- Artigos Secundários;
- Editoriais.

4.4. Definição dos Locais de Busca

No intuito de alcançar o objetivo e recuperar dados que evidenciem a eficácia do tratamento utilizando a terapêutica de 24 semanas para pacientes com hepatite C crônica, genótipo 3 e com cirrose, quando comparado com o tratamento de 12 semanas, foram utilizadas bases de dados bibliográficas (BDB), ou base de referências bibliográficas, que



podem ser operacionalizadas por meio de palavras de linguagem natural ou palavras-chave e descritores.

Realizou-se as buscas no portal Public Medical (PubMed) e nas seguintes bases de dados: Google, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scopus, Embase e Cochrane.

4.5. Escolha dos Descritores

As buscas foram realizadas a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e dos Medical Subject Headings (MeSH) por meio do National Center for Biotechnology Information (NCBI). Para as buscas, utilizou-se primeiramente o levantamento dos termos como descritores e em seguida como palavras-chave, no intuito de ampliar as possibilidades de encontrar os estudos. Em seguida, buscou-se pelos termos presentes a cada leitura de título, do resumo e dos descritores. Isso possibilitou incluir ou excluir determinado grupo de trabalhos. Com a utilização das mais variadas estratégias de buscas, encontrou-se, inicialmente, muitos títulos, entretanto, foram selecionados 118 artigos nas bases de dados.

4.6. Coleta de Dados

Após levantamento dos estudos indexados nas bases de dados, para evitar repetições, foram tomados os seguintes cuidados: buscar uma base de dados por vez, ao cadastrar, foram excluídas as citações repetidas. Realizou-se verificações periódicas para garantir a ausência de repetições. Por fim, os resultados que alcançaram os critérios de inclusão foram adicionados na amostra bibliográfica.

Para o processo de seleção da amostra bibliográfica foi utilizada a proposta de Barroso³⁰, que sugere que a seleção se inicie por leitura do título, seguido do resumo e, por fim, do texto na íntegra, o que resultou nos trabalhos pertinentes para o estudo proposto. Caso a leitura integral não deixa clara a sua elegibilidade, há necessidade que sejam submetidos a um *expert*, para uma decisão final³⁰.



Quadro 01 – DeCS, MeSH, Palavras-chave e/ou termos livres utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados e portal

BASE DE DADOS	DeCS, MeSH, Palavras-chave e/ou termos livres
PubMed	("Hepatitis C, Chronic"[All Fields] OR "Hepatitis C"[All Fields]) AND "Sofosbuvir"[All Fields] AND "Genotype 3" AND "BMS-790052"[All Fields] AND "Liver Cirrhosis"[All Fields] AND ("2015/10/01"[PDAT] : "2016/10/21"[PDAT]) Foram levantados 24 resultados
GOOGLE	"hepatitis C" "genotype 3" and "cirrhosis" and "sofosbuvir and daclatasvir" Foram levantados 94 resultados -

Seleção da amostra

Após a realização da busca criteriosa dos trabalhos que resultaram em 118 artigos, dos quais 38 foram selecionados após leitura do título como integrantes da amostra.

Cada artigo selecionado nesta etapa foi salvo por ordem do seu aparecimento em um documento produzido no software Microsoft Word 2013 (anexo 1), contendo título e autoria.

Após a leitura de todos os resumos, o número de estudos reduziu para 38 artigos. Os artigos foram lidos, e ao término desta etapa foram excluídos 80 artigos.

Para a seleção dos trabalhos utilizando no PUBMED e *GOOGLE*, foram utilizadas as palavras-chave elencadas do quadro 1.

Levando em consideração os riscos de seleção dos artigos nesta pesquisa, optou-se por adotar limites mais precisos para a seleção da amostra final.

5. REVISÃO DA LITERATURA REFERENTE À EFICÁCIA DOS DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DA CHC PELO HCV, GENÓTIPO 3

Os estudos que embasaram a recomendação acima exposta e atualmente ainda vigente, foram os estudos fase 3, ALLY 3 e Boson, abaixo detalhados.

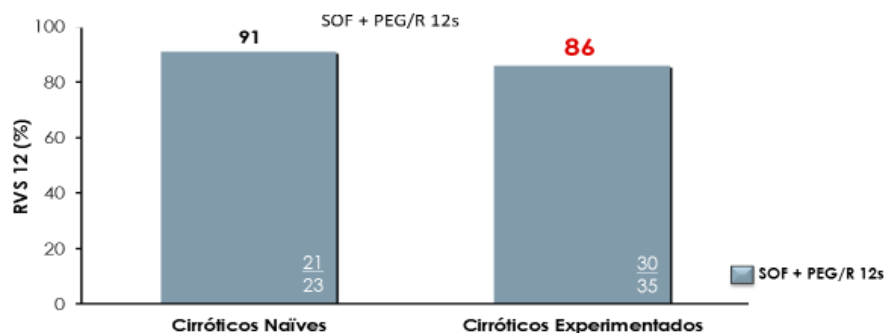


O estudo **ALLY3**, foi um estudo fase 3, com amostra de 152 pacientes: 101 pacientes virgens de tratamento, submetidos a regime terapêutico composto exclusivamente de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, apresentando 90% de RVS na 12ª semana pós-tratamento¹⁴.

O estudo **BOSON**¹⁶, outro estudo fase 3, incluiu 592 pacientes, entre pacientes genótipo 2 e 3. Este estudo incluiu diferentes braços de tratamentos, envolvendo alfapeginterferona, sofosbuvir e ribavirina. Cento e oitenta e um pacientes eram genótipo 3. Pacientes cirróticos, genótipo 3, incluídos neste estudo, utilizando a combinação de alfapeginterferona, sofosbuvir e ribavirina, por 12 semanas, obtiveram RVS de 86% e 91%, se experimentados ou virgens de tratamento, respectivamente¹⁶ (Figura 1).

Figura 1. Taxas de RVS em cirróticos no estudo Boson

BOSON: SOF+PEG/RBV 12 semanas



Foster GR, et al. Gastroenterology 2015

Valor p não significativo

No entanto, outras informações derivadas de análises mais detalhadas do mesmo estudo ALLY 3, foram publicadas após a implementação do atual PCDT. Estas novas análises evidenciaram que as taxas de RVS poderiam, na verdade, variar de 90% a 95%, quando se utilizava a combinação de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas, a depender das características basais dos pacientes envolvidos^{14,18,25,26}.

Particularmente, dois fatores principais contribuíram de forma definitiva para diminuir as chances de obtenção de RVS, entre os pacientes incluídos neste estudo a saber: a presença de cirrose hepática e a presença da variante de resistência Y93H ao início do tratamento^{14,18, 25,}

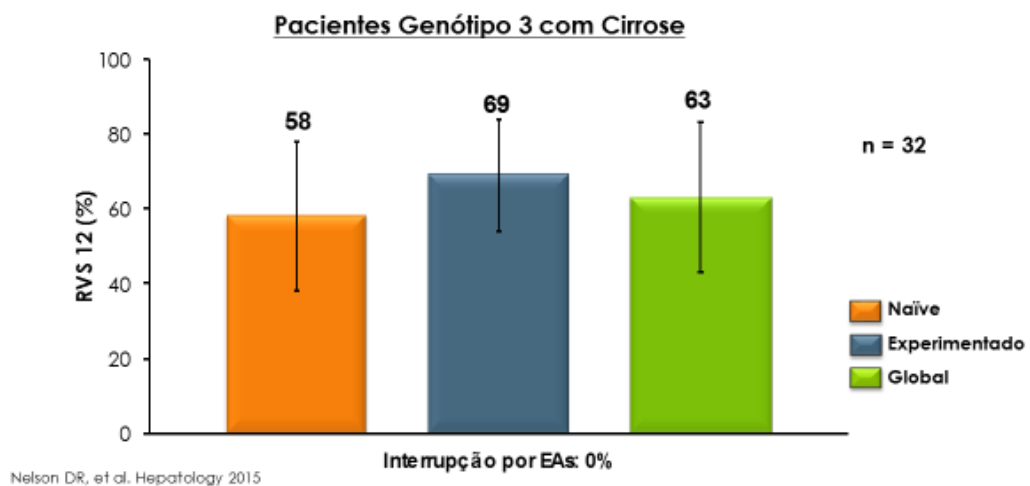


Analisando-se mais detalhadamente os resultados deste estudo, observou-se que a RVS geral observada foi de 97% (73/75) e 58% (11/19) entre pacientes naïve não cirróticos e cirróticos, respectivamente; e de 94% (32/34) e 69% (9/13) entre pacientes experimentados não cirróticos e cirróticos, respectivamente¹⁴.

Da mesma forma, entre cirróticos a RVS variou de 68% a 25 %, a depender ou não da presença da variante de resistência Y93H ao início do tratamento¹⁸ (Figura 2).

Figura 2 Taxas de RVS em pacientes cirróticos no estudo ALLY 3

ALLY-3: SOF+DCV 12 semanas



Importante mencionar que no estudo ALLY3, 17 pacientes apresentaram falha terapêutica e não se observou nenhum caso de escape virológico¹⁴. Dentre os 17 que falharam, 16 apresentaram recidiva terapêutica e entre estes 16 pacientes, 11 eram pacientes cirróticos. A análise deste comportamento entre os pacientes falhados tem levado diferentes grupos de especialistas, ao redor do mundo, a considerarem que entre pacientes cirróticos, a extensão de tratamento poderia melhorar a resposta terapêutica entre pacientes cirróticos. Desta forma, as principais guias terapêuticas em todo o mundo passaram a recomendar a extensão de 24 semanas para pacientes com genótipo 3, cirróticos tratados com o esquema de sofosbuvir, associado ou não à ribavirina^{19,20, 25, 26}.

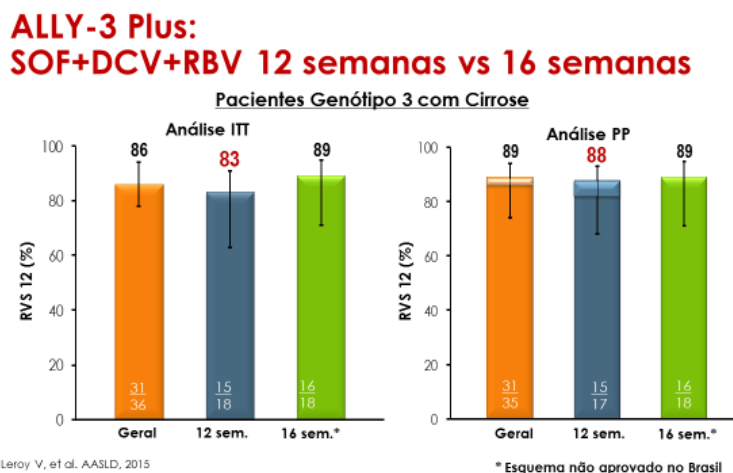
No entanto, quando se utiliza sofosbuvir associado a daclatasvir para pacientes genótipo 3, o tempo exato de extensão terapêutica necessária para otimização da reposta terapêutica, em verdade, não é conhecido. Isto porque nenhum estudo fase 3 analisou a



eficácia e segurança da combinação de sofosbuvir e daclatasvir (associada ou não a ribavirina) por 24 semanas, no tratamento de pacientes com genótipo 3.

Igualmente importante mencionar um outro estudo fase 3, o ALLY3 Plus, que também avaliou essa combinação sofosbuvir e daclatasvir e ribavirina, por 12 ou 16 semanas entre pacientes com doença avançada (Metavir F3 ou F4), genótipo 3. Foram incluídos 50 pacientes e, entre eles, 72% eram pacientes cirróticos. As taxas globais de RVS na semana 12 pós tratamento, entre cirróticos, foi de 86%. A extensão do tratamento para 16 semanas entre cirróticos, não teve grande impacto na RVS, pois os pacientes que trataram por 12 semanas obtiveram 83% (15/18) de RVS e aqueles tratados por 16 semanas obtiveram 89% (16/18)¹⁵. No entanto, é importante ressaltar o pequeno número de pacientes cirróticos envolvidos, 36 pacientes apenas e o fato de que não houve braço comparador de 24 semanas¹⁵ (Figura 3).

Figura 3. Taxas de RVS em pacientes cirróticos no estudo ALLY Plus



Esta recomendação para extensão de tratamento, que se faz nas diferentes guias terapêuticas, sem embasamento em estudos randomizados e controlados de fase 3, no entanto, foi testada em estudos de vida real.

Recentemente, foram publicados alguns destes resultados e que reforçam a hipótese de que a utilização de sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas seja superior, quando se compara com esquemas de 12 semanas, no sentido de aumentar a chance de RVS, entre pacientes cirróticos genótipo 3^{21,22}.



Em um destes estudos de vida real, foram incluídos 489 pacientes, oriundos de cerca de 100 diferentes centros de tratamento em diferentes países europeus²¹. Dentre estes pacientes, 359 receberam daclatasvir associado a sofosbuvir e 126 pacientes receberam daclatasvir associado a sofosbuvir e ribavirina, por 24 semanas. Dentre estes pacientes, 102 pacientes apresentavam genótipo 3 sendo que 62 desses pacientes receberam sofosbuvir associado a daclatasvir e 40 receberam daclatasvir associado a sofosbuvir e ribavirina. Dentre estes pacientes 85% apresentavam cirrose e 52% apresentavam cirrose descompensada²¹.

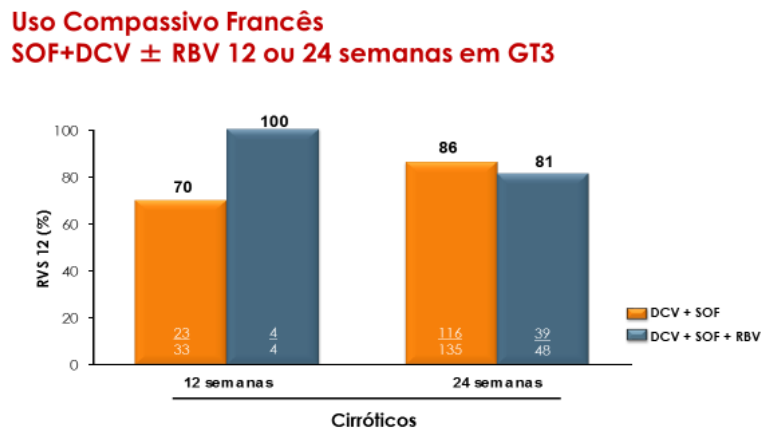
Neste estudo, onde todos os pacientes receberam tratamento por 24 semanas, entre cirróticos, 88% apresentaram RVS na semana 12 pós tratamento. As taxas de RVS foram mais baixas entre cirróticos experimentados (84%) e entre cirróticos Child C (78%).

Em relação à segurança, 28 pacientes interromperam o tratamento devido a eventos adversos graves (n = 18) ou óbito (n = 10). De acordo com os autores do estudo, os óbitos e a maioria dos eventos de segurança foram associados com presença de doença hepática avançada e não foram considerados relacionados ao tratamento²¹. Neste estudo, o impacto do uso da adição de ribavirina ao esquema composto por sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas, não foi esclarecido.

Em outro estudo de vida real, desta vez realizado na França, avaliou-se a RVS entre 284 pacientes, genótipo 3, que receberam sofosbuvir associado a daclatasvir, com ou sem ribavirina, por 12 ou 24 semanas. Dentre os 222 pacientes cirróticos incluídos neste estudo, a RVS geral foi de 82% (182/222). Sendo que aqueles que receberam 12 semanas de tratamento obtiveram RVS de 70% (23/33), enquanto aqueles cirróticos que receberam tratamento por 24 semanas obtiveram RVS de 81% (39/48) ou 86% (116/135) a depender do uso ou não da ribavirina²². Neste estudo, 9% dos pacientes apresentaram eventos adversos graves, apenas 2 dos quais foram considerados relacionados com o tratamento (descompensação hepática e dermatite alérgica); 3 pessoas interromperam o tratamento devido a eventos adversos graves (Figura 4).



Figura 4. Taxas de RVS em pacientes cirróticos em vida real na França



5.1. Resgate e pacientes que falhem a esquemas terapêuticos com os novos medicamentos de ação direta, incluindo os inibidores de NS5A

O resgate terapêutico de pacientes já tratados com os novos medicamentos de ação direta, compõem um dos maiores desafios terapêuticos da atualidade^{23, 25, 26}.

De forma geral, a maioria dos pacientes que falham a estes esquemas, apresentam variantes de resistência que comprometem a utilização de medicamentos da mesma classe²³. Atualmente, as opções de retratamento de falhas dos DAA em pacientes com genótipo 3 são mais restritas que para o genótipo 1. Preocupa mais o retratamento de cirróticos, que são os que mais falham e os que tem menos tempo para aguardar a aprovação de novas opções de resgate, ainda em investigação. Sendo assim, em pacientes com este genótipo e doença avançada é muito importante otimizar o esquema de tratamento no sentido de se diminuir a necessidade de retratamento.

Em verdade, poucos estudos foram realizados até o momento, avaliando opções eficazes e seguras para pacientes que tenham falhado a tratamentos prévios, principalmente a tratamentos prévios que envolvam medicamentos da classe dos inibidores de NS5A^{23,24,25}.



A maioria dos esquemas em desenvolvimento, dirigidos ao retratamento de pacientes que não obtiveram resposta virológica sustentada (falhados) com os atuais esquemas (incluindo esquemas com sofosbuvir e daclatasvir), incluem medicamentos da classe dos inibidores de NS5A^{23,24}. No sentido de aumentar as chances de obtenção de RVS e compensar a presença das variantes de resistência aos inibidores de NS5A, estes novos esquemas de resgate são compostos, de forma geral, por 3 ou 4 medicamentos de classes distintas²⁵. Esses novos esquemas, além de mais complexos, apresentam custo aumentado e maior risco de interações medicamentosas e efeitos adversos.

Desta forma, a recomendação atual, é que os esquemas terapêuticos sejam utilizados de forma mais otimizada possível, tornando-os mais eficazes no sentido de diminuir a chance de falha terapêutica^{23,25,26}.

5.2. Resumo dos principais dados dos estudos acima detalhados:

- Em estudos fase 3, a utilização de sofosbuvir + daclatasvir (com ou sem o uso da ribavirina) por 12 semanas, para o tratamento da hepatite C em pacientes cirróticos genótipo 3, leva a taxas de sucesso terapêutico que variam de 68% a 25%.
- Em estudos de vida real, a utilização de sofosbuvir + daclatasvir (com ou sem o uso da ribavirina) por 24 semanas, para o tratamento da hepatite C em pacientes cirróticos genótipo 3, leva a taxas de sucesso terapêutico que variam de 78% a 88%.
- Em estudos fase 3 ou de vida real, a segurança de esquemas compostos por sofosbuvir + daclatasvir (com ou sem o uso da ribavirina) por 12 ou 24 semanas, foi avaliada como adequada, sem evidências de piores resultados, mesmo entre pacientes cirróticos.

6. CONCLUSÕES FINAIS

Levando-se em consideração que:

- No Brasil, de acordo com o preconizado no atual PCDT, o tratamento priorizado é, principalmente, daqueles pacientes com doença avançada (Metavir F2 há mais de 3 anos por biópsia hepática, F3 ou F4), independente do genótipo envolvido;



- Diferentes estudos randomizados ou de vida real, sugerem superioridade em relação às taxas de sucesso terapêutico nos esquemas terapêuticos que envolvem 24 de semanas da combinação sofosbuvir + daclatasvir (com ou sem o uso da ribavirina), para pacientes cirróticos genótipo 3;
- Esquemas de resgate a pacientes não respondedores a medicamentos de ação direta, particularmente aqueles que envolvem inibidores da classe de NS5A ainda não são claramente definidos em nenhum lugar do mundo;
- O resgate terapêutico dos pacientes que apresentem falha terapêutica ao esquema de 12 semanas não é previsto no atual PCDT.

Diante do cenário apresentado, solicitamos que seja incluído no atual PCDT para hepatite C e coinfeções a recomendação de ampliação do período de tratamento de 12 para 24 semanas para os pacientes portadores de hepatite C, genótipo 3 com cirrose hepática utilizando as respectivas drogas: sofosbuvir + daclatasvir associado ou não à ribavirina. Essa recomendação tem como objetivo permitir que os pacientes tenham a oportunidade de alcançar um índice de cura superior ao obtido com o tratamento vigente.

7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL

7.1. Metodologia

De forma simplificada, o custo do tratamento de uma determinada doença consiste em se multiplicar o número de indivíduos doentes com indicação de tratamento, pelo custo dos tratamentos que estão sendo avaliados.

O impacto orçamentário incremental consiste na diferença de custos entre o cenário do novo tratamento e o cenário de referência (que reflete as práticas terapêuticas atuais, sem nova intervenção)³¹



$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = (\text{NiNTx.CtNt}) - (\text{NrAX.CtA})$$

Em que:

NiNT = número de indivíduos usando o novo conjunto de tratamento a partir da incorporação da nova intervenção em estudo.
CtNt = custo total do novo tratamento
NtA = número de indivíduos usando o atual conjunto de tratamento disponível
CtA = custo total do tratamento atual

Para a realização do cálculo foram considerados:

- Número de tratamentos realizados no período de 2015/2016: 35.225 tratamentos, atendendo os genótipos 1, 2, 3 e 4 da hepatite C crônica (mais comuns no Brasil);
- Porcentagem de genótipo 3 na população brasileira (22%) – dados do GAL/MS;
- Porcentagem de cirrose hepática em portadores de hepatite C crônica (22%) – MEDEX-SP.

Baseado nas informações epidemiológicas e nos dados de distribuição de medicamentos que é realizado pelo Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CEAF) nos últimos 12 meses foram realizadas estimativas sobre o impacto orçamentário da ampliação do período de tratamento dos portadores de hepatite crônica C genótipo com cirrose, de 12 para 24 semanas.

Abaixo, a tabela 1, traz o resumo dos cálculos elaborados para realizar o impacto orçamentário:

CUSTO POR TRATAMENTO - SOFOSBUVIR		
Sofosbuvir 400 mg	12 semanas - 84 comp	Total
R\$ 173,36	84	R\$ 14.562,3408
Sofosbuvir 400 mg	24 semanas - 168 comp	Total
R\$ 173,36	168	R\$ 29.124,68
Custo por tratamento - Daclatasvir		
Daclatasvir 60 mg	12 semanas - 84 comp	Total
R\$ 84,48	84	R\$ 7.096,32
Daclatasvir 60 mg	24 semanas - 168 comp	Total
R\$ 84,48	168	R\$ 14.192,64



Total por paciente conforme tempo de tratamento (dacla/sofo)	Cenário de Referência- total de pessoas HCV Gen 3 com Cirrose	Cenário novo total de pessoas HCV Gen 3, com cirrose tratamento
12 semanas - 84 comp	12 semanas - 84 comp	24 semanas - 168 comp
R\$ 21.658,6608		
	Pacientes - HCV gen 3 cirroses	
	1704,89	1704,89
24 semanas - 168 comp	R\$ 21.658,6608	R\$ 43.317,3216
R\$ 43.317,3216	R\$ 36.925.634,2113	R\$ 73.851.268,4226
Gen 3 - corresponde a 22% dos Gen no Brasil*	Cenário de Referência- total de pessoas HCV Gen 3 com Cirrose tratando 12 semanas	Cenário novo total de pessoas HCV Gen 3, com cirrose tratamento de 24 semanas
35.225		
0,22		
7749,5		
Pacientes com cirrose correspondem a 22%**		
7749,5	1704,89	1704,89
0,22	R\$ 21.658,6608	R\$ 43.317,3216
1704,89	R\$ 36.925.634,2113	R\$ 73.851.268,4226

* MEDEX - SP

** GAL - GERENCIAMENTO DE AMBIENTE LAB/MS

Valor do tratamento novo	(menos) valor de referência	Impacto orçamentário
R\$ 73.851.268,4226	R\$ 36.925.634,21	R\$ 36.925.634,21

USO DE RIBAVIRINA	RIBAVIRINA- 12 SEMANAS	RIBAVIRINA- 24 SEMANAS
Gen 3 – Corresponde a 22% dos genótipos no Brasil	Cenário de Referência Total de pessoas HCV gen 3 com Cirrose Tratamento de 12 semanas	Cenário novo total de pessoas HCV gen 3, com cirrose Tratamento de 24 semanas
35.225	0,14	0,14
0,22	336	672
7749,5	47,04	94,08
Pacientes com cirrose correspondem a 22%		
7749,5	1704,89	1704,89
0,22	R\$ 21.658,6608	R\$ 43.317,3216
1704,89	R\$ 36.925.634,2113	R\$ 73.851.268,4226
	R\$ 36.925.681,2513	R\$ 73.851.362,5026



IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - SEM RIBAVIRINA			
Ano	Cenário de referência- 12 sem custo (R%) 1704,89 pessoas	Cenário novo - 24 sem custo (R%) 1704,89 pessoas	Impacto orçamentário custo (R%)
2017	R\$ 36.925.634,2113	R\$ 73.851.268,4226	R\$ 36.925.634,2113
2018	R\$ 36.925.634,2113	R\$ 73.851.268,4226	R\$ 36.925.634,2113
2019	R\$ 36.925.634,2113	R\$ 73.851.268,4226	R\$ 36.925.634,2113
Total no triênio	R\$ 110.776.902,6339	R\$ 221.553.805,2678	R\$ 110.776.902,6339

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - COM RIBAVIRINA			
Ano	Cenário de referência- 12 semanas custo (R%) 1704,89 pessoas	Cenário novo 24 semana Custo (R%) 1704,89 pessoas	Impacto orçamentário Custo (R%)
2017	R\$ 36.925.681,2513	R\$ 73.851.362,5026	R\$ 36.925.681,2513
2018	R\$ 36.925.681,2513	R\$ 73.851.362,5026	R\$ 36.925.681,2513
2019	R\$ 36.925.681,2513	R\$ 73.851.362,5026	R\$ 36.925.681,2513
Total no triênio	R\$ 110.777.043,7539	R\$ 221.554.087,5079	R\$ 110.777.043,7539

FÓRMULA PARA O CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Impacto orçamentário = Cenário novo – Cenário de referência

Impacto orçamentário – sem ribavirina

R\$ 73.851.268,4226 - 36.925.634,2113 = **R\$ 36.925.634,2113**

Impacto orçamentário – com ribavirina

R\$ 73.851.362,5026 - R\$ 36.925.681,2513 = **R\$ 36.925.681,2513**

* O impacto no orçamento incremental consiste na diferença de custos entre o cenário do novo tratamento e o cenário de referência (que reflete as práticas terapêuticas atuais, sem a nova intervenção³¹).

8. RECOMENDAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC apreciaram a proposta na 51ª reunião ordinária, realizada nos dias 30 de novembro e 01 de dezembro de 2016, e recomendaram preliminarmente a ampliação do Tempo de tratamento HCV – Genótipo 3 Com Cirrose, para 24 Semanas. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de tempo de tratamento de HCV no SUS.



9. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta pública nº 43, de 20 de dezembro de 2016 publicada no Diário Oficial da União em 21 de dezembro de 2016 permaneceu aberta para contribuições no período de 22/12/2016 a 10/01/2017. Foram recebidas 10 respostas por meio do formulário destinado a contribuições técnico-científicas e 33 por meio do formulário para contribuições relativas a opiniões e experiências profissionais ou pessoais.

Com relação às contribuições técnicas, foram recebidas 10 contribuições ao total, sendo 6 de profissionais de saúde, 2 de sociedades médicas, 1 de associação de pacientes e 1 de empresa farmacêutica. Todas as contribuições foram integralmente concordantes com a recomendação inicial da CONITEC favorável à ampliação do período de tratamento de infectados pelo genótipo 3 do HCV e com cirrose por meio da associação entre os antivirais de ação direta sofosbuvir e daclatasvir de 12 para 24 semanas. Paralelamente foram enviados outros temas para discussão que em função de sua pertinência à implementação desse protocolo nos níveis técnico e operacional serão aqui elencados, juntamente com as considerações da equipe técnica: 1. Necessidade de existir esquema de resgate para falhos ao tratamento atual – este tema estará contemplado no PCDT para Hepatite C versão 2017; 2.

Solicitação de prorrogação de 12 para 24 semanas para pacientes que já iniciaram a terapia - não será possível de entrar em vigor imediatamente pois o PCDT não está publicado. Entretanto para os tratamentos já autorizados que ainda não tenham iniciado, há a possibilidade de se rever a solicitação para 24 semanas a partir da publicação do novo PCDT; 3. Manifestação sobre o a pertinência do impacto orçamentário de 2017, considerando que para os anos de 2018 e 2019 os valores estão superestimados - essa estimativa apenas poderá ser reavaliada após o 1º ano de implantação do tratamento de 24 semanas.

As referências que foram anexadas às respostas enviadas por meio da consulta pública já estavam referenciadas no Relatório do Parecer Técnico Científico e farão parte do PCDT versão 2017.

No que diz respeito às contribuições relativas a opiniões e experiências foram 13 recebidas de profissionais de saúde, 11 de pacientes, 6 de interessados no tema, 1 de



instituição de saúde, 1 de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes e 1 de sociedade médica. À exceção de uma contribuição de paciente, todas demonstraram concordância total com a recomendação inicial da CONITEC favorável à ampliação do tempo de tratamento. Nessa contribuição o paciente relata **concordância parcial** com a recomendação alegando que o tratamento de 12 semanas foi suficiente para que houvesse negatização de carga viral, entretanto, não informa mais detalhes sobre seu caso clínico e principalmente se seria elegível para tratamento de 24 semanas, o que inviabiliza uma discussão mais aprofundada.

Os relatos dos profissionais de saúde e de sociedade médica convergiram com a proposta de modificação para o PCDT, que foi recomendada favoravelmente pela CONITEC. Os profissionais, com experiência no tratamento com antivirais de ação direta, alegaram casos de não negatização viral derivados do tratamento de 12 semanas em indivíduos infectados pelo genótipo 3, com cirrose. Em complementação registraram taxas de negatização observadas com o uso desses esquemas posológicos nos serviços nos quais trabalham que variam em torno de 25 a 60%, em um relato e 50 a 75% em outro. Reforçaram a importância do aumento do tempo de tratamento também em função da atual inexistência de esquema de resgate (retratamento), tema que será tratado nesse novo protocolo e da dificuldade de utilização de ribavirina em pacientes com cirrose avançada em função de seus efeitos hematológicos com aumento do risco de descompensação.

Dessa forma, não foram identificadas contribuições que trouxessem fatos novos aos já apurados e relatados nesse parecer técnico-científico ou contestações às evidências científicas identificadas e que embasam a proposta de ampliação de tempo de tratamento. As experiências profissionais relatadas convergem com a proposta de modificação elaborada nesse parecer.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 09 (nove) dias do mês de março de 2017 reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC e os membros do Plenário presentes deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação do tempo de tratamento com sofosbuvir e daclatasvir de 12 para 24 semanas nos casos de Hepatite C genótipo 3 com cirrose hepática.



11. DECISÃO

PORTARIA Nº 18, DE 19 DE ABRIL DE 2017*

Torna pública a decisão de ampliar o tempo de tratamento com sofosbuvir e daclastavir nos casos de hepatite C - genótipo 3 com cirrose hepática no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e Considerando o art.25 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, o qual estabelece que a partir da publicação da decisão de incorporar tecnologia em saúde, ou protocolo clínico e diretriz terapêutica, as áreas técnicas terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS, resolve:

Art. 1º Fica ampliado o tempo de tratamento com sofosbuvir e daclastavir nos casos de hepatite C - genótipo 3 com cirrose hepática humana no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

(*) Republicada por ter saído no DOU de 24-4-2017, Seção 1, pág. 58, com incorreção no original.

Publicada no DOU Nº 94 de 18 de maio de 2017, seção 1, página 72.



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection Updated version, April 2016. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Acesso 30 outubro 2016
2. GOWER E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2014;61(1):S45–57
3. AMAKU M, Burattini MN, Coutinho FAB, Lopez LF, Mesquita F, Naveira MCM, et al. Estimating the Size of the HCV Infection Prevalence: A Modeling Approach Using the Incidence of Cases Reported to an Official Notification System. *Bull. Math. Biol. Springer US*; 2016
4. PEREIRA LM, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MRA, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:60.
5. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. Brasília, 2015.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, 2015.
7. MESSINA JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; **61(1)**: 77-87.
8. CAMPIOTTO S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, Pereira LM, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005; **38(1)**: 41-9.
9. KARAGEORGOPOULOS DE, Allen J, Bhagani S. Hepatitis C in human immunodeficiency virus co-infected individuals: Is this still a ‘special population’? *World J Hepatol.* 2015; **7(15)**: 1936-52.
10. AMPUERO J, Romero-Gómez M, Reddy KR. Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; **39(7)**: 686-98.
11. ZANAGA LP, Miotto N, Mendes LC, Stucchi RS, Vigani AG. Treatment of hepatitis C virus genotype 3 infection with direct-acting antiviral agents. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49 (11):e5504.
12. FOSTER GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-17.



13. PIANKO S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015; 163 (11):809-17.
14. 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.* 2015 ; 61(4):1127-35.
15. LEROY V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology.* 2016; 63 (5):1430-41.
16. FOSTER GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology.* 2015 ;149(6):1462-70.
17. LAWITZ E, Poordad F, Gutierrez JA, Wells JT, Landaverde CE, Evans B et al. Short-duration Treatment With Elbasvir/Grazoprevir and Sofosbuvir for Hepatitis C: A Randomized Trial. *Hepatology.* 2016 Oct 22. doi: 10.1002/hep.28877. [Epub ahead of print].
18. DACLINZA BULA <http://www.natap.org/2015/HCV/Daklinza2PI.pdf>. Acesso 30 outubro 2016.
19. AFEF guidelines. Management of hepatitis C virus infection <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/actualites/veille/French-HCV-guidelines-June-2015.pdf>. Acesso 30 outubro 2016.
20. GUIDELINES FOR THE SCREENING, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection Updated version, April 2016. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Acesso 30 outubro 2016.
21. WELZEL TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut.* 2016 Sep 7. pii: gutjnl-2016-312444. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312444.
22. C HÉZODE, V de Ledinghen, H Fontaine, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate use program. AASLD Liver Meeting 2015. San Francisco, November 13-17, 2015. Abstract 206.



23. PAWLOTSKY JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*. 2016 ;151(1):70-86.
24. GANE EJ, Shiffman ML, Etzkorn K et al. Sofosbuvir/Velpatasvir in Combination With Ribavirin for 24 Weeks Is Effective Retreatment for Patients Who Failed Prior NS5A-Containing DAA Regimens: Results of the Retreatment Study. 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 13-17, 2016; Barcelona, Spain.
25. AASLD GUIDELINE 2015. <http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0>. Acesso 14 novembro 2016.
26. EASL Guideline 2016. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>. Acesso 14 novembro 2016.
27. SOUZA, Silva, Carvalho. Manual Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa: a pesquisa baseada em evidência. EAD. Belo Horizonte. 2014.
28. WHITTEMORE, R; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. USA. 2005.
29. AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child* 2005; 90:837-840 doi:10.1136/adc.2005.071761.
30. BARROSO J, Gollop CJ, Sandelowski M, Meynell, Pearce PF, Collins LJ. The Challenges of Searching for and Retrieving Qualitative Studies. *West J Nurs Res*. 2003 Mar; 25(2):153-78. Biblioteca Virtual em Saúde, disponível em: <http://www.bireme.br/php/index.php>. Acessado em 10 de novembro de 2016.
31. BRASIL, 2016. Diretrizes Metodológicas – Análise de Impacto Orçamentário, Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde, 2016.
32. ALTER, MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection". *World journal of gastroenterology: WJG* 13 (17): 2436–41.



BASE DE DADOS	LEITURA DO TÍTULO	Autores
Pubmed		
1	Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A Randomized Phase III Study (ALLY-31)	Vincent Leroy, Peter Angus,2 Jean-Pierre Bronowicki,3 Gregory J. Dore,4 Christophe Hezode,5 Stephen Pianko,6 Stanislas Pol,7 Katherine Stuart,8 Edmund Tse,9 Fiona McPhee,10 Rafia Bhore,11 Maria Jesus Jimenez-Exposito,11 and Alexander J. Thompson12
2	Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplantation Recurrence	Fred Poordad,1 Eugene R. Schiff,2 John M. Vierling,3 Charles Landis,4 Robert J. Fontana,5 Rong Yang,6 Fiona McPhee,7 Eric A. Hughes,6 Stephanie Noviello,6 and Eugene S. Swenson7
3	Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies	K. Deterding, C. Heoner zu Siederdisen, K. Port, P. Solbach, L. Sollik, J. Kirschner, C. Mix, J. Cornberg, D. Worzala, H. Mix, M. P. Manns, M. Cornberga & H. Wedemeyera
4	Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection	Graham R. Foster,1 Stephen Pianko,2 Ashley Brown,3 Daniel Forton,4 Ronald G. Nahass,5 Jacob George,6 Eleanor Barnes,7 Diana M. Brainard,8 Benedetta Massetto,8 Ming Lin,8 Bin Han,8 John G. McHutchison,8 G. Mani Subramanian,8 Curtis Cooper,9 and Kosh Agarwal,10 the BOSON Study Group
Google		
5	100% SVR12 With ABT-493 and ABT-530 With or Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 3–Infected Patients With Cirrhosis	SPECIAL MEETING REVIEW EDITION Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From the 2016 EASL Meeting The Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver • April 13–17, 2016 • Barcelona, Spain
6	APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C	Masao Omata1,2 • Tatsuo Kanda3 • Lai Wei4



		<ul style="list-style-type: none"> • Ming-Lung Yu⁵ • Wang-Long Chuang⁶ <p>Alaaeldin Ibrahim⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana⁸ • Jose Sollano⁹ Manoj Kumar¹⁰ • Ankur Jindal¹⁰ • Barjesh Chander Sharma¹¹ • Saeed S. Hamid¹² <p>A. Kadir Dokmeci¹³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mamun-Al-Mahtab¹⁴ • Geofferey W. McCaughan¹⁵ <p>Jafri Wasim¹²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darrell H. G. Crawford¹⁶ • Jia-Horng Kao¹⁷ • Osamu Yokosuka³ <p>George K. K. Lau¹⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shiv Kumar Sarin¹⁰
7	Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: the French case	S. Deuffic-Burban, D. Obach, V. Canva, S. Pol, F. Roudot-Thoraval, D. Dhumeaux, P. Mathurin and Y. Yazdanpanah
8	Daclatasvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Critique of the Clinical and Economic Evidence	Alexis Llewellyn; Rita Faria; Beth Woods ;Mark Simmonds; James Lomas; Nerys WoolcottSusan Griffin
9	Daclatasvir in hepatitis C virus infection: a guide to its use in the EU	Paul L. McCormack; Katherine A. Lyseng-Williamson
10	Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A randomized Phase III Study (ALLY-31)	Vincent Leroy, Peter Angus, Jean-Pierre Bronowicki, Gregory J. Dore, Christophe Hezode, Stephen Pianko, Stanislas Pol, Katherine Stuart, Edmund Tse, Fiona McPhee, Rafia Bhore, Maria Jesus Jimenez-Exposito, and Alexander J. Thompson
11	Daclatasvir (Daklinza [®]) plus Sofosbuvir (Sovaldi [™]) for HCV Genotype 3 National Drug Monograph October 2015	VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, VISN Pharmacist Executives and Office of Public Health
12	Daclatasvir–sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: from the clinical trials to real life	Stanislas Pol Marion Corouge Anaïs Vallet-Pichard
13	EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015	EASL – Journal Hepatology – 2015
14	EASL Recommendations on	EASL – Journal Hepatology – 2016



	Treatment of Hepatitis C 2016	
15	Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe	Arnolfo Petruzzello* , Samantha Marigliano, Giovanna Loquercio and Carmela Cacciapuoti
16	Financial and feasibility implications of the treatment of hepatitis C virus in Italy: scenarios and perspectives	Davide Croce Marzia Bonfanti Umberto Restelli
17	Management of Hepatitis C Infection with Direct Action Antiviral Drugs (DAA)**	Roberto Focaccia1* , Rodolfo Ferreira de Mello2, Patrícia Silva Montes2 and Flávio Martin Conti2
18	Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection	Graham R. Foster,1 Stephen Pianko,2 Ashley Brown,3 Daniel Forton,4 Ronald G. Nahass,5 Jacob George,6 Eleanor Barnes,7 Diana M. Brainard,8 Benedetta Massetto,8 Ming Lin,8 Bin Han,8 John G. McHutchison,8 G. Mani Subramanian,8 Curtis Cooper,9 and Kosh Agarwal,10 the BOSON Study Group
19	Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C	ASLD - 2016
20	Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement 2016	Australian Hepatology Association
21	Hepatitis C in non-hepatic solid organ transplant candidates and recipients: A new horizon	Sara Belga, Karen Elizabeth Doucette
22	Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: Advantages and disadvantages in high-and low-income regions	Department of Hepatology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, France
23	How to Treat Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis	Steven L. Flamm
24	Integrating Daclatasvir Into Hepatitis C Therapy	Omobonike Oloruntoba M.D., and Andrew J. Muir M.D., M.H.S.
25	Interferon-free treatment for HCV-infected patients with decompensated cirrhosis	Tatsuo Kanda
26	All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study	David R. Nelson,1 James N. Cooper,2 Jacob P. Lalezari,3 Eric Lawitz,4 Paul J. Pockros,5 Norman Gitlin,6 Bradley F. Freilich,7 Ziad H. Younes,8 William Harlan,9 Reem Ghalib,10 Godson Oguchi,
27	New perspectives for preventing	Daniel J Felmlee* , Audrey Coilly* , Raymond T Chung,



	hepatitis C virus liver graft infection	Didier Samuel†, Thomas F Baumert†
28	Optimum timing of treatment for hepatitis C infection relative to liver transplantation	Audrey Coilly, Bruno Roche, Jean-Charles Duclos-Vallée, Didier Samuel
29	Unique patient populations: patients with ecompensated cirrhosis	ASLD – 2016
	Dual daclatasvir and sofosbuvir for treatment of genotype 3 chronic hepatitis C virus infection	Vinay Sundaram M.D., Ms.C, Kris Kowdley M.D. & Facp
30	Ribavirin: Past, present and future	Véronique Loustaud-Ratti, Marilyne Debette-Gratien, Jérémie Jacques, Sophie Alain, Pierre Marquet, Denis Sautereau, Annick Rousseau, Paul Carrier
31	Second generation direct-acting antivirals – Do we expect major improvements?	Jordan J. Feld ¹ , Graham R. Foster ² ,
32	Short interferon and ribavirin treatment for HCV genotype 2 or 3 infection: NORDynamIC trial and real-life experience	Jesper Waldenström, Martti Färkkilä, Karolina Rembeck, Gunnar Norkrans, Nina Langeland, Kristine Mørch, Court Pedersen, Mads Rauning Buhl, Urpo Nieminen, Hannu Nuutinen, Åsa Alsiö, Lars Holmström, Rolf Jungnelius, Katarina Lund, Anders Rubensson, Erik Torell, Johan Westin & Martin Lagging
33	Title: Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C infection: impact of drug concentration on viral load decay	Victor Virlogeux Laure Choupeaux Pierre Pradat Marianne Maynard Francois Bailly Caroline Scholtès Marie-Claude Gagnieu Fabien Zoulim
34	Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis	A. Majumdar*,†, M. T. Kitson* & S. K. Roberts*
35	Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort	Tania M Welzel, ¹ Jörg Petersen, ² Kerstin Herzer, ³ Peter Ferenci, ⁴ Michael Gschwantler, ⁵ Heiner Wedemeyer, ⁶ Thomas Berg, ⁷ Ulrich Spengler, ⁸ Ola Weiland, ⁹ Marc van der Valk, ¹⁰ Jürgen Rockstroh, ⁸ Markus Peck-Radosavljevic, ^{4,11} Yue Zhao, ¹² Maria Jesus Jimenez-Exposito, ¹² Stefan Zeuzem
36	Therapy for hepatitis C genotype 3: moving forward	M. Buti, ^{1,2} J. Llaneras, ¹ M. Riveiro-Barciela ¹ and R. Esteban
37	Treatment of hepatitis C virus genotype 3 infection with direct-acting antiviral agents	L.P. Zanaga, N. Miotto, L.C. Mendes, R.S.B. Stucchi and A.G. Vigani
38	Global report on access To hepatitis c treatment	World Health Organization – Outubro/2016



	Focus on overcoming barriers	
--	------------------------------	--