

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 07/2015**

**Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir para  
hepatite C crônica: Incorporação ao SUS,  
custo de tratamento e impacto orçamentário**

**Sofosbuvir, daclastavir and simeprevir for chronic hepatitis C:  
Incorporation by SUS, cost of treatment and budget impact**

**Sofobuvir, daclastavir y simeprevir para la hepatitis C crónica:  
La incorporación en el SUS, el costo del tratamiento  
y el impacto presupuestario**

**Belo Horizonte  
Setembro - 2015**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**





2015. CCATES.

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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE- CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Me. Nélio Gomes Ribeiro Junior

Médico

CCATES/UFMG

*Revisão Técnica:*

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Faculdade de Farmácia de UFMG

CCATES/UFMG

Ma. Lívia Lovato Pires de Lemos

Farmacêutica

CCATES/UFMG



### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir.

**Indicação:** Tratamento de hepatite C crônica.

**Caracterização da tecnologia:** Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir são antivirais de ação direta sobre o vírus da hepatite C impedindo sua multiplicação.

**Pergunta:** Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS)? Para qual perfil de pacientes?

**Métodos:** Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de hepatite C crônica do Ministério da Saúde de 2011 (com o Suplemento 2 de 2013) e de 2015 foram comparados para verificar a inclusão dos antivirais sofosbuvir, daclastavir e simeprevir, os tratamentos preconizados e os novos critérios de inclusão. Foi feita busca na Pubmed preferencialmente por revisões sistemáticas sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos. Foi estimado o custo do tratamento conforme recomendado pelos PCDT de 2011 e de 2015 para comparação. Foi feita a estimativa de impacto orçamentário do tratamento dos pacientes com hepatite C considerando três cenários: (1) Fornecimento de tratamento conforme PCDT de 2015 (fibrose avançada); (2) fornecimento do tratamento conforme PCDT de 2011 e Suplemento 2 (fibrose leve a avançada); e (3) fornecimento de tratamento conforme PCDT de 2015 para os pacientes conforme critério de inclusão do PCDT de 2011 (fibrose leve a avançada).

**Resumo dos resultados encontrados:** Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir foram incorporados à Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS em junho de 2015, entretanto ainda não estão disponíveis para dispensação nos estados (informação do autor). O PCDT de 2015 preconiza a utilização desses medicamentos em associação entre si ou com ribavirina + alfapeginterferona. O tempo de tratamento que podia chegar a 72 semanas com o PCDT de 2011 foi reduzido para até 24 semanas com os novos antivirais. Segundo o PCDT de 2015 são elegíveis para o tratamento pacientes com fibrose avançada, diferentemente do que ocorria com o PCDT de 2011, no qual era preconizado que pacientes com fibrose leve à moderada também deveriam ser tratados. Foram incluídas quatro revisões sistemáticas, dois ensaios clínicos randomizados e um estudo de coorte. Foi observado que os novos antivirais são eficazes, seguros e bem tolerados pelos pacientes em comparação com tratamento com alfapeginterferona + ribavirina, fornecidos no Brasil conforme PCDT de 2011. A comparação dos custos do tratamento por genótipo do vírus (definidor do tratamento) mostrou que o tratamento com os novos antivirais, apesar de mais curto, é mais caro. O impacto orçamentário revelou gasto mínimo e máximo para os cenários 1, 2 e 3, respectivamente: R\$ 616.115.315,70 a R\$ 639.445.490,10; R\$ 750.563.709,69 a R\$ 1.272.684.605,88; e R\$ 3.756.736.433,16 a R\$ 3.892.380.093,12.

**Considerações finais:** Sabe-se que os medicamentos sofosbuvir, daclastavir e simeprevir já foram adquiridos pelo Ministério da Saúde, entretanto a sua efetiva

disponibilização pelo SUS ainda não ocorre. Mesmo com a restrição do tratamento para pacientes com fibrose avançada, a incorporação desses medicamentos ao SUS apresenta-se com potencial resolutivo para o tratamento da hepatite C crônica no país. O alto custo de oportunidade e o cenário de escassez de recursos em saúde resultaram em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas com restrição e decorrente priorização da população elegível para o tratamento. Vale ressaltar, todavia, que deve ser garantido aos pacientes com fibrose leve a moderada o acompanhamento adequado da doença, com garantia ao tratamento sintomático e ao acesso aos exames e consultas necessárias.

## ABSTRACT

**Technology:** Sofosbuvir, daclastavir and simeprevir

**Indication:** Treatment of chronic hepatitis C

**Characterization of technology:** Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir antivirals with direct action on the hepatitis C viruses preventing their multiplication.

**Question:** Sofosbuvir, daclastavir and simeprevir are provided by the Unified Health System (SUS, from the Portuguese, Sistema Único de Saúde)? For which patient profile?

**Methods:** We compared the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines for the treatment of chronic hepatitis C from the Ministry of Health of 2011 (with the Supplement 2, 2013) and of 2015 to verify the inclusion of the antivirals sofosbuvir, daclastavir and simeprevir, the recommended treatments and the new inclusion criteria. We conducted a search in Pubmed preferably for systematic reviews on the effectiveness and safety of medicines. We estimated the cost of treatment as recommended by the Protocols of 2011 and of 2015 for comparison. We estimated the budget impact of the treatment of patients with hepatitis C considering three scenarios: (1) Providing treatment as recommended by the Protocol of 2015 (advanced fibrosis); (2) providing treatment as recommended by the Protocol of 2011 and the Supplement 2 (mild fibrosis advanced); and (3) providing treatment as recommended by the Protocol of 2015 for patients complying with the Protocol of 2011 inclusion criteria (mild fibrosis advanced).

**Summary of results:** Sofosbuvir, daclastavir and simeprevir were incorporated by SUS in June 2015, however they are not yet available for dispensing in the states (author information). The Protocol of 2015 advocates the use of these drugs in combination with each other or with ribavirin + peginterferon alfa. The duration of treatment that could reach 72 weeks with the treatment recommended by Protocol of 2011 was reduced for up to 24 weeks with new antivirals. According to Protocol of 2015 patients are eligible to treatment if they present advanced fibrosis, unlike what occurred with Protocol of 2011, in which it was recommended that patients with mild to moderate fibrosis should also be treated. We included four systematic reviews, two randomized clinical trials and one cohort study. We observed that new antiviral drugs are effective, safe and well tolerated by patients compared to treatment with peginterferon alfa + ribavirin, as provided in Brazil by the Protocol of 2011. Comparison of treatment costs by genotype (definer of therapy) showed that treatment with new antivirals, although shorter, it is more expensive. The budgetary impact revealed minimum and maximum spending for scenarios 1, 2 and 3, respectively: R \$ 616,115,315.70 to R \$ 639,445,490.10; R \$ 750,563,709.69 to R \$ 1,272,684,605.88; and R \$ 3,756,736,433.16 to R \$ 3,892,380,093.12.

**Final remarks:** It is known that the sofosbuvir, daclastavir and simeprevir have been acquired by the Ministry of Health, though its effective provision by SUS still does not occur. Even with the restriction of treatment for patients with advanced fibrosis, the incorporation of these medications to SUS presents itself with resolving potential for the treatment of chronic hepatitis C in the country. The high opportunity cost and the health resource scarcity scenario resulted in Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines with restraint and resulting prioritization of the eligible population for treatment. It is noteworthy, however, that it must be guaranteed to patients with mild to moderate fibrosis proper monitoring of the disease, symptomatic treatment and access to examinations and necessary medical consultations.

## RESUMEN

**Tecnología:** Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir.

**Indicación:** Tratamiento de la hepatitis C crónica

**Tecnología Caracterización:** Sofosbuvir, daclastavir y simeprevir son antivirales de acción directa en el virus de la hepatitis C impidiendo su multiplicación.

**Pregunta:** Sofosbuvir, daclastavir y simeprevir son proporcionados por el Sistema Único de Salud (SUS)? Para quel perfil de pacientes?

**Métodos:** Los Protocolos Clínicos y Directrices Terapéuticas (PCDT) para el tratamiento de la hepatitis C crónica del Ministerio de Salud de 2011 (con el Suplemento 2 de 2013) y el PCDT de 2015 fueron comparados para verificar la inclusión de antivirales sofosbuvir, daclastavir y simeprevir, los tratamientos recomendados y los nuevos criterios de inclusión. Se realizó una búsqueda en PubMed de preferencia por revisiones sistemáticas sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos. Se ha estimado que el costo del tratamiento según lo recomendado por los PPCCDDTT de 2011 y de 2015 para comparación. Se hizo la estimación del impacto presupuestario del tratamiento de los pacientes con hepatitis C considerando tres escenarios: (1) Proporcionar tratamiento como PCDT de 2015 (fibrosis avanzada); (2) proporcionar tratamiento como PCDT de 2011 y Suplemento 2 (fibrosis leve hasta fibrosis avanzada); y (3) proporcionar tratamiento como PCDT de 2015 para los pacientes como PCDT de 2015 (fibrosis leve hasta fibrosis avanzada).

**Resumen de los resultados:** Sofosbuvir, daclastavir y simeprevir fueron incorporados en SUS en junio de 2015, sin embargo, aún no están disponibles para la distribución en los estados (información del autor). El PCDT de 2015 define el uso de estos fármacos en combinación entre sí o con ribavirina + peginterferón alfa. El tiempo de tratamiento que podría alcanzar las 72 semanas con PCDT de 2011 se redujo hasta 24 semanas con nuevos

antivirales. De acuerdo con el PCDT de 2015 son elegibles para el tratamiento de los pacientes con fibrosis avanzada, a diferencia de lo ocurrido con el PCDT de 2011 en el que se recomendaba que los pacientes con fibrosis leve a moderada también debieran ser tratados. Cuatro revisiones sistemáticas, dos ensayos clínicos randomizados y un estudio de cohorte fueron incluidos. Se observó que los nuevos medicamentos antivirales son eficaces, seguros y bien tolerados por los pacientes en comparación con el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina, proporcionado en Brasil según el PCDT de 2011. Comparación de los costos de tratamiento por genotipo del virus (que definen tratamiento) mostró que el tratamiento con nuevos antivirales, aunque más corto, es más caro. El impacto presupuestario reveló mínimo y máximo de gasto para los escenarios 1, 2 y 3, respectivamente: R\$ 616,115,315.70 a R\$ 639,445,490.10; R\$ 750,563,709.69 a R\$ 1,272,684,605.88; y R\$ 3,756,736,433.16 a R\$ 3,892,380,093.12.

**Consideraciones finales:** Se sabe que los medicamentos sofosbuvir, daclastavir y simeprevir han sido adquiridos por el Ministerio de Salud, aunque su efectiva provisión por el SUS todavía no ocurre. Mismo con la restricción de tratamiento para pacientes con fibrosis avanzada, la incorporación de estos medicamentos por SUS se presenta con potencial para la resolución del tratamiento de la hepatitis C crónica en el país. El alto costo de oportunidad y el escenario de escasez de recursos de salud resultaron en Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas con contención y resultante priorización de la población elegible para el tratamiento. Es de destacar, sin embargo, que debe ser garantizado a los pacientes con fibrosis leve a moderada el control adecuado de la enfermedad, el tratamiento sintomático y el acceso a los exámenes y consultas necesarias.

## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	8
2.	PERGUNTA.....	9
3.	INTRODUÇÃO.....	10
3.1.	Tratamento – Comparação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.....	12
3.2.	Sobre os novos antivirais – Informações de bula.....	16
3.2.1.	Sofosbuvir .....	16
3.2.2.	Daclastavir .....	16
3.2.3.	Simeprevir .....	17
4.	MÉTODOS.....	18
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	20
5.1.	Sofosbuvir .....	20
5.1.1.	Genótipos 1 - 6 .....	20
5.2.	Daclastavir .....	21
5.2.1.	Genótipos 1 e 4.....	21
5.2.2.	Genótipos 2 e 3.....	22
5.3.	Simeprevir .....	23
5.3.1.	Genótipo 1 .....	23
5.4.	Simeprevir + sofosbuvir .....	24
5.4.1.	Genótipo 1 .....	24
6.	CUSTO DO TRATAMENTO.....	25
7.	ESTIMATIVA SIMPLIFICADA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	30
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
	ANEXO.....	40



## **1. CONTEXTO**

Em setembro de 2015, o Ministério Público Federal solicitou ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) informações a cerca do medicamento antiviral sofosbuvir. Esse medicamento, juntamente com o daclatasvir e simeprevir foram recentemente registrados no Brasil com indicação para o tratamento de hepatite C. A fim de avaliar a eficácia e a segurança desses medicamentos, e sanar dúvidas crescentes dos agentes do Poder Judiciário e Ministério Público quanto ao fornecimento desses medicamentos pelo Sistema Único de Saúde, foi proposta e elaborado o presente Parecer Técnico-Científico.

Este documento possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. Objetiva-se com a elaboração deste Parecer Técnico-Científico fornecer subsídios para a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## **2. PERGUNTA**

Os objetivos deste PTC foi comparar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de hepatite C crônica do Ministério da Saúde de 2011 (com o Suplemento 2 de 2013) e de 2015 quanto à incorporação dos antivirais sofosbuvir, daclastavir e simeprevir; analisar as evidências científicas disponíveis, atualmente, sobre a eficácia e a segurança desses medicamentos para o tratamento da hepatite C crônica; comparar os custos de tratamento conforme os tratamentos preconizados (PCDT de 2011 vs. PDCT de 2015; realizar estimativa de impacto orçamentário com preços de compras públicas.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta: Sofosbuvir, dactalstavir e simeprevir são fornecidos pelo SUS? Para qual perfil de pacientes?

### 3. INTRODUÇÃO

As hepatites virais são uma das maiores causas de transplantes hepáticos no mundo – com destaque para a hepatite C (HCV) (WHO, 2008; SHEPARD 2005). A agressão hepatocelular causada pelo vírus C (HCV) leva a fibrose hepática, a cirrose e a câncer hepático e ao óbito (LAVANCHY, 2011). Nos dias de hoje a hepatite C apresenta elevado impacto na saúde pública global (WHO, 2008; SHEPARD CV, 2005). No Brasil estima-se que existam entre 1,4 e 1,7 milhão de portadores de hepatite C (BRASIL, 2008; LAVANCHY D 2008). Grande parte dos portadores de hepatite C desconhece seu diagnóstico, e poucos sabem como ocorreu a transmissão (BRASIL, 2015a). Historicamente no Brasil antes da década de 90 houve muita transmissão através de procedimentos médicos invasivos (transfusões sanguíneas e de hemoderivados, hemodiálise, etc) já que até essa década, não havia no Brasil, exame que permitisse diagnosticar o portador de HCV (BRASIL, 2008).

O vírus VHC transmitido principalmente por sangue contaminado, tendo como formas preferenciais de transmissão o uso de drogas injetáveis, pelo compartilhamento de agulhas ou de instrumentos para manicure, pedicure, tatuagem e *piercing*, tratamentos odontológicos e por procedimentos médicos invasivos. A infecção pode também ser transmitida pelo contato sexual e por via perinatal durante a gravidez e o parto (BRASIL, 2008).

A hepatite C é uma doença de evolução silenciosa e na maior parte dos casos é assintomática. Na fase crônica da doença seus sinais e sintomas são geralmente escassos e inespecíficos. Quando os sinais e sintomas aparecem eles são gerais como de todas as doenças crônicas do fígado: mal-estar, vômitos, náuseas, pele amarelada (icterícia), dores musculares, perda de peso e muito cansaço (MANDELLET al., 2010; CHEN et al., 2011). A progressão da doença para fibrose, onde o tecido hepático normal é substituído por tecido cicatricial ocorre nas seguintes situações (POYNARD & AFDHAL, 2010):

- Um terço dos pacientes: Progressor rápido (evoluem para cirrose em menos de 20 anos)
- Um terço dos pacientes: Progressor intermediário (evoluem para cirrose em 20 a 50 anos)
- Um terço dos pacientes: Progressor lento ou não progressor (podem levar mais de 50 anos para desenvolver fibrose)

Nessa fase avançada, a manifestação da doença é decorrente da fibrose (cirrose) levando a uma insuficiência hepatocelular, ao desenvolvimento de hipertensão portal – varizes esofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia (baixa de plaquetas) e por fim o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (MANDELL et al., 2010; CHEN et al., 2011).

Geralmente o diagnóstico da doença é feito após teste sorológico de rotina (BRASIL, 2015a). O principal exame para diagnóstico da hepatite C é a pesquisa de anticorpos contra o vírus HC, o anti-VHC (BRASIL, 2015a). Quando o resultado é positivo, a pessoa deve ser encaminhada para exames complementares a fim de esclarecer o quadro e orientar o tratamento, quando e se necessário. Os exames complementares fundamentais para o tratamento são: biopsia hepática (que através de escalas como a METAVIR<sup>1</sup>, por exemplo, mede o grau de inflamação e fibrose do fígado), elastografia hepática (procedimento não invasivo permite a estratificação dos graus de fibrose), carga viral ou determinação quantitativa do HCV-RNA (utilizado no acompanhamento de pacientes em tratamento que objetiva negatar a carga viral), genotipagem (determina o genótipo do vírus - esquemas diferentes de tratamento são montados em função do genótipo), enzimas hepática: AST/TGO

<sup>1</sup> METAVIR (The METAVIR Cooperative Study Group, P Bedossa, T Poynard. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology Volume 24, Issue 2, August 1996, Pages 289–293)

Escore de fibrose	Significado	Escore de atividade histológica (inflamatória)	Significado
F0	Sem fibrose	A0	Ausente
F1	Fibrose leve	A1	Atividade leve
F2	Fibrose moderada	A2	Atividade moderada
F3	Fibrose avançada	A3	Atividade intensa
F4	Fibrose muito avançada ou cirrose		

(aspartato aminotransferase) e ALT/TGP (alanina aminotransferase), fosfatase alcalina, hemograma, coagulograma, bilirrubina total e frações, e outros de acordo com as especificidades clínicas do paciente (BRASIL, 2015a)

### 3.1. Tratamento – Comparação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Até o ano de 2015, quando novos medicamentos de ação direta contra o vírus da Hepatite C, **daclatasvir**, **simeprevir** e **sofosbuvir** (administração por via oral), serem incorporados a Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2015a) após a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) o tratamento da hepatite C era realizado no SUS conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C e Coinfecções de 2011 (BRASIL, 2011a). Esse Protocolo recomendava a utilização de **alfapeginterferona** (PEG-IFN) (via subcutânea), **interferona** (IFN) (via subcutânea) e **ribavirina** (via oral) para o tratamento de hepatite C crônica, conforme genótipo do vírus. Considerava-se para tratamento pacientes com ou sem fibrose, conforme mostrado abaixo:

Indivíduos com menos de 18 anos de idade

Genótipo 1:

Fibrose, independentemente da atividade inflamatória; ou

Atividade inflamatória ausente ou leve independentemente de fibrose.

Genótipos não-1: independentemente do grau de fibrose. Neste caso, a biópsia hepática é facultativa.

Indivíduos com 18 anos de idade ou mais

Fibrose  $\geq$  F2 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP  $\geq$  2 e ISHAK  $\geq$ 3), independentemente da atividade inflamatória; ou

Atividade inflamatória  $\geq$  A2 (METAVIR) e seus correspondentes (SBPe ISHAK  $\geq$  2) com presença de fibrose  $\geq$  F1 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP e ISHAK  $\geq$  1).

Em 2013 foi publicado o Suplemento 2 desse Protocolo (BRASIL, 2013) com as recomendações do manejo de paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 e fibrose avançada com os inibidores de protease de primeira geração **boceprevir** e **telaprevir**, sendo os critérios de inclusão:

- Fibrose hepática avançada (METAVIRF3 ou F4) ou evidências menos invasivas de cirrose;

- Doença hepática compensada, sem histórico de descompensação prévia;
- Ausência de tratamento prévio com inibidores de protease (boceprevir e telaprevir).

→ Os pacientes que não cumpriam com esses critérios de inclusão eram tratados conforme estabelecido no PCDT de 2011.

Apesar dos avanços terapêuticos e do longo tempo de experiência com os tratamentos com alfapeginterferona, interferona e ribavirina, preconizados pelo PCDT de 2011, os resultados podem ainda não ser considerados satisfatórios por variados fatores (AASLD, 2014, VARALDO, 2014):

- Uso de medicamento injetável;
- Longo tempo de terapia (24 a 48 semanas);
- Baixo índice de cura (<60%);
- Efeitos adversos importantes, com necessidade de tratamento específico (ex: alfaeopetina, filgrastima);
- Impossibilidade de tratar paciente com insuficiência hepática denscompensada (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 Suplemento 2 de 2013 (BRASIL, 2013) apresentava dificuldades adicionais como:

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

A incorporação dos antivirais de ação direta daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir foi acompanhada da publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções 2015 (BRASIL, 2015b). Os três medicamentos podem ser utilizados em associação entre si ou em associação com os medicamentos previamente incorporados. A terapia é indicada para pacientes não tratados anteriormente com daclatasvir, simeprevir ou sofosbuvir, e que, diferentemente dos Protocolos anteriores, apresentem resultados de exame indicando *fibrose hepática avançada* (METAVIR F3 ou F4) Também tem indicação os pacientes com fibrose

hepática F2 com comprovação do quadro por mais de três anos, e nos seguintes casos:

- Coinfecção com o HIV, independentemente do grau de fibrose hepática;
- Manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa;
- Crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central), glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa;
- Sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose);
- Insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular, independentemente da necessidade de transplante hepático;
- Insuficiência renal crônica;
- Púrpura trombocitopênica idiopática;
- Pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos;
- Linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas.

Pode-se observar no Quadro 1 que a duração do tratamento com os novos antivirais (PCDT de 2015) é inferior à do tratamento com os medicamentos previamente incorporados (PCDT de 2011 e Suplemento 2 de 2013), sendo a diferença da duração de até 60 semanas. Ressalta-se que o maior tempo de tratamento 72 semanas (genótipo 1, 4 e 5) e 48 semanas (genótipo 2 e 3) são indicados pelo PCDT 2011 para: pacientes coinfetados com HIV; pacientes sem RVP (resposta virológica parcial) na semana 12 mas com RVP na semana 24 de tratamento; pacientes submetidos ao regime de retratamento.

**Quadro 1.** Tratamento de hepatite C conforme o genótipo do vírus e característica da infecção/paciente conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

PCDT	CARACTERÍSTICA DA INFECÇÃO OU DO PACIENTE	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO DE TRATAMENTO
<b>GENÓTIPO 1</b>			
PCDT 2011	≥ 3 e <18 anos de idade	IFN + ribavirina	48 semanas
	> 18 anos de idade	PEG-IFN + ribavirina	48 a 72 semanas
Suplemento 2, 2013	Monoinfecção com HCV Metavir F3 e F4/cirrose	PEG-IFN + ribavirina + telaprevir → PEG-IFN + ribavirina	48 semanas (12 + 36)
	Monoinfecção com HCV Metavir F3 (F4/cirrose em caso especial)	PEG-IFN + ribavirina → PEG-IFN + ribavirina + boceprevir	48 semanas (4 + 44)
PCDT 2015	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirina*	12 semanas
	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina *	12 semanas
	Cirrose descompensada, paciente experimentado com boceprevir/telaprevir ou coinfeção HIV/HCV	Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina *	24 semanas
<b>GENÓTIPO 2</b>			
PCDT 2011	≥ 3 e < 18 anos de idade	IFN + ribavirina	24 semanas
	> 18 anos de idade Inexistência de fatores preditores de baixa RVS	IFN + ribavirina	24 semanas
	> 18 anos de idade Existência de fatores preditores de baixa RVS	PEG-IFN + ribavirina	24 a 48 semanas
PCDT 2015	Único	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
<b>GENÓTIPO 3</b>			
PCDT 2011	≥ 3 e < 18 anos de idade	IFN + ribavirina	24 semanas
	> 18 anos de idade Inexistência de fatores preditores de baixa RVS	IFN + ribavirina	24 semanas
	> 18 anos de idade Existência de fatores preditores de baixa RVS	PEG-IFN + ribavirina	24 a 48 semanas
PCDT 2015	“PEG-IFN + ribavirina” autorizado	Sofosbuvir + PEG-IFN + ribavirina	12 semanas
	“PEG-IFN + ribavirina” contraindicado	Sofosbuvir + daclatasvir**	12 semanas
<b>GENÓTIPO 4</b>			
PCDT 2011	≥ 3 e <18 anos de idade	IFN + ribavirina	48 semanas
	> 18 anos de idade	PEG-IFN + ribavirina	48 a 72 semanas
PCDT 2015	“PEG-IFN + ribavirina” autorizado	Daclatasvir + PEG-IFN + ribavirina	24 semanas (TGR)
	“PEG-IFN + ribavirina” contraindicado	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
<b>GENÓTIPO 5</b>			
PCDT 2011	≥ 3 e <18 anos de idade	IFN + ribavirina	48 semanas
	> 18 anos de idade	PEG-IFN + ribavirina	48 a 72 semanas
PCDT 2015	Não está previsto	Não está previsto	Não está previsto

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções 2011 (BRASIL, 2011a); Suplemento 2 (BRASIL, 2013) e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções 2015 (BRASIL, 2015b)

IFN: Interferona convencional; PEG-IFN: alfa peginterferona; RVS: Resposta viral sustentada. TGR: Terapia Guiada pela Resposta

\* A associação com ribavirina poderá ser realizado especialmente em pacientes portadores de cirrose hepática, pacientes com resposta nula à terapia prévia e pacientes portadores de coinfeção com HIV, independentemente do grau de fibrose.

\*\* O acréscimo de ribavirina ao regime terapêutico poderá ser realizado para pacientes experimentados ou portadores de cirrose hepática



### 3.2. Sobre os novos antivirais – Informações de bula

#### 3.2.1. Sofosbuvir<sup>2</sup>

**Nome comercial:** Sovaldi® (Gilead).

**Composição:** cada comprimido contém 400 mg de sofosbuvir.

**Indicação:** O Sovaldi® é indicado para o tratamento de infecções de hepatite C crônica (HCC) como um componente da combinação do regime de tratamento antiviral. A eficácia do Sovaldi® foi estabelecida em pacientes com infecção pelos genótipos 1, 2 ou 3 do HCV, incluindo aqueles com coinfeção HCV/HIV-1.

**Mecanismo de ação:** O sofosbuvir é um agente antiviral de ação direta contra o vírus da Hepatite C, age como inibidor da polimerase NS5B do vírus da hepatite C, uma enzima essencial para a replicação do vírus. O fármaco pode ser incorporado ao RNA do vírus da Hepatite C e agir inibindo a replicação do vírus.

#### 3.2.2. Daclastavir<sup>3</sup>

**Nome comercial:** Daklinza® (Bristol-Myers Squibb)

**Composição:** Cada comprimido contém 60 mg de daclatasvir (equivalente a 66 mg de dicloridrato de daclatasvir).

**Indicação:** Daklinza® é indicado em combinação com outros agentes para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (HCV)<sup>1</sup> em pacientes adultos com infecção por HCV de genótipos 1, 2, 3 ou 4, virgens de tratamento ou experimentados, incluindo pacientes com cirrose compensada e descompensada, recorrência de HCV pós-transplante hepático e pacientes coinfectados com HCV/HIV.

---

<sup>2</sup> Sovaldi Bula de medicamentos. Responsável técnico: Uondercley C.M. dos Santos. Gilead Sciences 30/03/2015. Acessado em: 10/09/2015. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6041472015&pIdAnexo=2729359](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6041472015&pIdAnexo=2729359)

<sup>3</sup> Daklinza. Bula de medicamento. Responsável técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira Bristol-Myers Squibb 05/02/2015. Acessado em: 10/09/2015. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7760482015&pIdAnexo=2831751](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7760482015&pIdAnexo=2831751)

**Mecanismo de ação:** o daclatasvir é um inibidor de NS5A, uma proteína multifuncional que é um componente essencial do complexo de replicação do HCV. Daklinza<sup>®</sup> inibe a replicação do RNA viral e a montagem do vírion.

### 3.2.3. Simeprevir<sup>4</sup>

**Nome comercial:** Olysio<sup>®</sup> (Janssen-Cilag)

**Composição:** cada cápsula dura contém 154,4 mg de simeprevir sódico (equivalente a 150,0 mg de simeprevir).

**Indicação:** Olysio<sup>®</sup>, associado a outros medicamentos, é indicado para o tratamento da hepatite C crônica em adultos. Olysio<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes que falharam em terapias prévias com inibidores de protease do VHC, incluindo Olysio<sup>®</sup>.

**Mecanismo de ação:** O simeprevir é um inibidor da protease NS3/4A do VHC, a qual é essencial para a replicação viral.

---

<sup>4</sup> Olysio. Bula de medicamento. Responsável técnico: Marcos R. Pereira. Janssen-Cilag. 06/04/2015 Acessado em 10/09/2015. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7297352015&pIdAnexo=2\\_804134](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7297352015&pIdAnexo=2_804134)

#### 4. MÉTODOS

Para a produção desse PTC foi realizada uma busca preferencial por revisões sistemáticas no Pubmed com os termos: ("sofosbuvir"[Supplementary Concept] OR "sofosbuvir"[All Fields]) AND hepatitis[Title] AND C[Title] AND efficacy[Title] AND safety[Title]); ("simeprevir" [Supplementary Concept] OR "simeprevir"[All Fields]) AND hepatitis[Title] AND C[Title] AND efficacy[Title] AND safety[Title]); ("BMS 790052"[Supplementary Concept] OR "BMS790052"[All Fields] OR "daclatasvir"[All Fields]) AND ("hepatitis c"[MeSH Terms] OR "hepatitis c"[All Fields] OR "hepacivirus"[MeSH Terms] OR "hepacivirus"[All Fields]) AND efficacy[All Fields] AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields])

Foi ainda realizada busca manual nas referências dos seguintes documentos: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (BRASIL, 2015b); Relatório de Recomendação: Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfecções (CONITEC, 2015) Nota Informativa Conjunta nº 93/2015 DDAV/SVS/MS, DAF/SCTIE/MS, DGITS/SCTIE/MS GGMON/SUCOM/ANVISA (MINISTÉRIO DA SAÚDE E ANVISA, 2015).

O custo dos tratamentos foi obtido considerando-se os esquemas terapêuticos apresentados no Quadro 1, a Tabela 3 (Custos dos medicamentos adotados na análise de impacto orçamentário) no Relatório de Recomendação da CONITEC nº 164 (CONITEC, 2015) e os valores de aquisição dos medicamentos sofosbuvir, daclastavir e simeprevir (BRASIL, 2015c; 2015d; 2015e). Para o tratamento com alfapeginterferona foi considerado o preço da alfapeginterferona 2a 180mg em todos os tratamentos com alfapeginterferona, uma vez que mais de 70% dos pacientes atualmente utilizam essa apresentação (BRASIL, 2015a).

Para o cálculo do impacto orçamentário foram utilizadas as frequências de genótipos como especificado no Relatório de Recomendação dessa Comissão (CONITEC, 2015) (Quadro 2) e a distribuição quanto ao escore de fibrose METAVIR como observado no estudo transversal de Vasconcelos et al. (2006) (Quadro 3). O quantitativo de pacientes

por genótipo e outras características delimitado pela CONITEC foi adaptado utilizando-se a divisão expressa pelos esquemas de tratamento do PCDT de 2015 (BRASIL, 2015b) (Quadro 4). Os preços utilizados foram iguais aos considerados pela CONITEC (preços de aquisição ou repasse) com a atualização do custo de aquisição dos medicamentos sofosbuvir, daclastavir e simeprevir (BRASIL, 2015c; 2015d; 2015e).

**Quadro 2.** Frequência relativa dos genótipos na população brasileira

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA (%)
1	65,0
2	4,5
3	30,0
4	0,5

Fonte: BRASIL, 2012

**Quadro 3.** Distribuição dos infectados segundo escore de fibrose METAVIR

ESCORE DE FIBROSE	FREQUÊNCIA (%)	PACIENTES (N)
F1 – F2	83,6	76.383
F3 – F4	16,4	15.000

Adaptado de: VASCONCELOS et al., 2006

**Quadro 4.** Quantitativo de pacientes por genótipo e outras características

GENÓTIPO	NÃO VIRGEM DE TRATAMENTO	HIV	ESCORE F3 E F4		ESCORE F1 A F4	
			QUANTIDADE	TOTAL	QUANTIDADE	TOTAL
Genótipo 1	Não	Não	2.632,5	9.750	16.038	59.399
	Sim/Não	Sim/Não	7.117,5		43.361	
Genótipo 2	Não é relevante. O tratamento é único independente da experiência prévia de tratamento e da sorologia para HIV		675	675	4.112	4.112
Genótipo 3	Não é relevante. O tratamento independente da experiência prévia de tratamento e da sorologia para HIV		4.500	4.500	27.415	27.415
Genótipo 4	Não é relevante. O tratamento independente da experiência prévia de tratamento e da sorologia para HIV		75	75	457	457
<b>TOTAL</b>				15.000		91.383

Fonte: BRASIL, 2012

## 5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 5.1. Sofosbuvir

#### 5.1.1. Genótipos 1 - 6

Liu et al (2014) conduziram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia e a segurança de sofosbuvir + ribavirina ± alfapeginterferona entre pacientes virgens e não virgens de tratamento para hepatite C crônica. Foram incluídos sete estudos. Não foi relatado o escore da fibrose dos pacientes avaliados. Dois estudos incluíram pacientes com cirrose. Não foi feita análise da qualidade ou risco de viés. No grupo de pacientes virgens de tratamento que foram tratados com sofosbuvir + ribavirina + alfapeginterferona, 90% dos pacientes com genótipo 1 e 94% dos pacientes com genótipos 2-3 alcançaram resposta sustentada após 24 semanas de tratamento/acompanhamento. Para genótipos 4, 5 e 6 só foi avaliada a resposta sustentada após 12 semanas, tendo 97% a alcançado. A proporção de eventos adversos graves foi de 4%. No grupo de pacientes virgens de tratamento que foram tratados com sofosbuvir + ribavirina, 73% dos pacientes com genótipo 1 alcançaram resposta sustentada após 24 semanas. A proporção de eventos adversos graves foi de 3%. Para pacientes com genótipos 2-3 só havia informação quanto à resposta após 12 semanas, tendo 81% dos pacientes a alcançado. Não havia informação para pacientes com genótipos 4, 5 e 6. No grupo de pacientes que não virgens de tratamento que foram tratados com sofosbuvir + ribavirina só havia informação para pacientes com genótipos 2-3, tendo 62% dos pacientes alcançado resposta sustentada após 12 semanas. A proporção de eventos adversos graves foi de 4%. Os autores concluíram que a terapia com sofosbuvir + ribavirina + alfapeginterferona em pacientes virgens de tratamento com diferentes genótipos é eficaz e segura; que a terapia com sofosbuvir + ribavirina é mais eficaz em pacientes virgens que em pacientes não virgens. Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Yang et al (2015) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos para avaliar a eficácia e a segurança do sofosbuvir no tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica. Foram incluídos cinco estudos sobre sofosbuvir (1.715

pacientes no total). Foram avaliados pacientes com os genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6. Não foi relatado o escore da fibrose ou se os estudos incluíram pacientes com cirrose. Não foi feita análise da qualidade dos estudos nem do risco de viés. Foi observado que mais pacientes que utilizaram sifosbuvir (sofosbuvir + ribavirina ou sofosbuvir + ribavirina + alfapeginterferona) em comparação a pacientes que não utilizaram sifosbuvir (alfapeginterferona + ribavirina ou placebo + ribavirina + alfapeginterferona) alcançaram resposta sustentada após 4, 12 e 24 semanas de tratamento, e menos apresentaram HCV-RNA detectável após um período de HCV-RNA indetectável. Menos pacientes que utilizaram sofosbuvir apresentaram eventos adversos e eventos adversos graves. A taxa de descontinuação foi maior nos pacientes que não utilizam sofosbuvir. Os autores concluem que o sofosbuvir é eficaz e seguro, entretanto ponderam que ainda faltam resultados em longo prazo de pacientes tratados com esse medicamento. O estudo não foi financiado por indústrias farmacêuticas e os autores declararam não possuir conflitos de interesse.

## **5.2. Daclastavir**

### **5.2.1. Genótipos 1 e 4**

Hézode et al (2014) conduziram um ensaio clínico para avaliar a eficácia e a efetividade de declastavir + alfapeginterferona + ribavirina (dois grupos segundo dose de declastavir - 20 e 60 mg) a placebo + alfapeginterferona + ribavirina quanto resposta virológica de pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 ou 4 com idade entre 18 e 70 anos, que não haviam recebido tratamento com nenhum desses agentes anteriormente (ou qualquer outro medicamento para hepatite C). Foram incluídos 558 pacientes (364 com genótipo 1 e 194 com genótipo 4). Vinte e nove pacientes apresentavam cirrose. Não foi relatado o escore de fibrose dos pacientes. Na análise dos pacientes com genótipo 1 não foi observada diferença estatística quanto ao número de pacientes com HCV-RNA indetectável nas semanas 4 e 12 entre o grupo que recebeu declastavir e o que não recebeu. Foram observados melhores resultados para o grupo que recebeu declastavir para resposta sustentada após 12 e 24 semanas, HCV-RNA indetectável na semana 4, HCV-RNA indetectável na semana 12 e HCV-RNA

indetectável ao final do estudo. Taxas de falha ao tratamento foram maiores para placebo que para dectastavir. Na análise dos pacientes com genótipo 4 foram relatadas melhores respostas terapêuticas nos pacientes que receberam dectastavir. O perfil de eventos adversos foi comparável entre os pacientes que utilizaram dectastavir (genótipos 1 e 4) e os pacientes que utilizaram placebo. Os autores concluíram que dectastavir + alfapecinterferona + ribavirina provavelmente será mais benéfico que alfapecinterferona + ribavirina para os pacientes sem acesso a terapia completamente oral. O estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb, produtora do Daklinza®.

### 5.2.2. Genótipos 2 e 3

Dore et al (2015) conduziram um ensaio clínico multicêntrico para comparar dectastavir + alfapecinterferona + ribavirina (dois grupos segundo duração de tratamento - 12 e 16 semanas) a placebo + alfapecinterferona + ribavirina (um grupo - 24 semanas) quanto resposta virológica de pacientes com hepatite C crônica genótipo 2 ou 3 com idade entre 18 e 70 anos, que não haviam recebido tratamento com nenhum desses agentes anteriormente (ou qualquer outro medicamento para hepatite C). Foram incluídos 71 pacientes com genótipo 2 e 80 pacientes com genótipo 3. Não foi relatado o grau de fibrose dos pacientes. O número de pacientes com cirrose foi limitado a 10% da amostra. A resposta virológica sustentada após 24 semanas de tratamento/acompanhamento dos pacientes que utilizaram dectastavir + alfapecinterferona + ribavirina foi considerada não inferior à resposta dos pacientes que utilizaram placebo + alfapecinterferona + ribavirina para ambos os genótipos avaliados. Oitenta e três por cento dos pacientes que utilizaram dectastavir + alfapecinterferona + ribavirina alcançaram HCV-RNA < que o nível de quantificação nos tempos de tratamento de 12 e 16 semanas. Essa resposta não foi alcançada por nenhum paciente no grupo placebo + alfapecinterferona + ribavirina. As taxas de eventos adversos foram comparáveis entre os grupos. Os autores concluíram que dectastavir + alfapecinterferona + ribavirina é não inferior ao placebo + alfapecinterferona + ribavirina e que os pacientes que utilizaram dectastavir apresentaram supressão viral mais rápida que pacientes que não utilizaram. Esse

estudo foi financiado por, dentre outras instituições, a Bristol-Myers Squibb, produtora do Daklinza®.

### **5.3. Simeprevir**

#### **5.3.1. Genótipo 1**

Qu et al (2015) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos para avaliar a eficácia e a segurança do simeprevir + alfapeginterferona + ribavirina versus placebo + alfapeginterferona + ribavirina no tratamento de pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 com idade igual ou superior a 18 anos. Após ampla busca e seleção conforme critérios de inclusão foram incluídos seis ensaios clínicos com qualidade relativamente alta conforme escada de Jadad. Não foi feita análise do risco de viés. A resposta virológica sustentada após 12 semanas de tratamento e a taxa de resposta rápida foram superiores para os pacientes que utilizaram simeprevir + alfapeginterferona + ribavirina em comparação aos pacientes que utilizaram placebo + alfapeginterferona + ribavirina. O benefício foi observado em pacientes virgens e não virgens de tratamento. O uso de simeprevir não aumenta o risco de eventos adversos graves. Os autores concluíram que o tratamento com simeprevir + alfapeginterferona + ribavirina é eficaz e seguro para o tratamento de hepatite C crônica. Os autores declararam não ter conflito de interesses.

Cui et al. (2015) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos para avaliar a eficácia e a segurança do simeprevir + alfapeginterferona + ribavirina versus placebo + alfapeginterferona + ribavirina no tratamento de pacientes com hepatite C crônica genótipo 1. Após ampla busca e seleção conforme critérios de inclusão foram incluídos sete ensaios clínicos com um total de 2.301 pacientes. Todos os estudos apresentaram qualidade boa conforme escada de Jadad. Não foi feita análise do risco de viés. A taxa de resposta sustentada foi superior no grupo de pacientes que utilizou simeprevir + alfapeginterferona + ribavirina, independentemente de ser ou não virgem de tratamento e do escore de fibrose (METAVIR F0-2 e F3-4). A taxa de resposta rápida foi maior para os pacientes que utilizaram simeprevir. A taxa de relapso (resultado negativo) foi inferior nos pacientes



que utilizaram o simeprevir. Não houve diferença e ntre simeprevir e placebo quanto a incidência de eventos adversos, entretanto os pacientes de placebo sofreram mais eventos adversos graves que os pacientes de simeprevir. Os autores concluíram que o tratamento com simprevir + alfapeginterferona + ribavirina é eficaz e bem tolerado pelos pacientes com hepatite C cônica. No artigo não a seção de conflito de interesses.

#### **5.4. Simeprevir + sofosbuvir**

##### **5.4.1. Genótipo 1**

Saxena et al (2015) avaliaram uma corte retrospectiva de pacientes com hepatite C genótipo 1 com 18 anos de idade ou mais que se trataram com simeprevir + sofosbuvir ± ribavirina (106 pacientes no total, 104 utilizaram ribavirina). O objetivo do estudo foi verificar se as respostas eram diferentes entre pacientes com cirrose descompensada e pacientes com cirrose compensada. Os resultados de segurança foram avaliados na comparação entre pacientes tratados com simeprevir + sofosbuvir ± ribavirina e pacientes não tratados. Do total de pacientes, 56% não era virgem de tratamento e 15% havia sido tratado com teleprevir/boceprevir. Pacientes com cirrose compensada apresentaram maior taxa de resposta sustentada após 12 semanas de tratamento em comparação com pacientes com cirrose descompensada. As frequências de HCV-RNA indetectável não foram diferentes entre os grupos. Dentre os pacientes que alcançaram HCV-RNA indetectável ao final do tratamento a frequência de relapso foi maior nos pacientes com cirrose descompensada. Dentre os pacientes tratados com simeprevir + sofosbuvir ± ribavirina aqueles com cirrose descompensada apresentaram mais eventos adversos e a taxa de interrupção do tratamento foi maior. Quando comparou-se pacientes tratados e pacientes não tratados não se observou diferença quanto aos desfechos de segurança. Os autores concluíram que o tratamento com simeprevir + sofosbuvir ± ribavirina é efetivo e seguro para os pacientes com cirrose compensada. Os resultados foram piores para os pacientes com cirrose descompensada. Não há menção de financiamento direto por indústrias farmacêuticas.

## 6. CUSTO DO TRATAMENTO

O Quadro 5 apresenta todos os medicamentos utilizados no tratamento da Hepatite C desde o ano de 2011 e considerados nesse documento. O quadro mostra ainda a posologia indicada para um dia de tratamento para um paciente de 75 quilos e sua relação com o custo semanal de tratamento de cada medicamento, uma vez que o tratamento da Hepatite C é sempre considerado em semanas de tratamento.

**Quadro 5.** Custo por semana de tratamento com os medicamentos para Hepatite C para um paciente de 75 kg

Medicamento (Fabricante)	Posologia para cálculo	Custo estimado para uma semana de tratamento (R\$)
Alfainterferona 2b 3.000.000 UI injetável Frasco-ampola	9.000.000 UI/semana (3 ampolas)	65,76
Alfapeginterferona 2a 180 mcg	180 mcg/semana (1 ampola)	241,00
Alfapeginterferona 2b 80 mcg	112,5 mcg/semana (1 ampola)	240,18
Ribavirina 250 mg	1.000 mg/dia (4 capsulas)	3,92
Telaprevir 375 mg	2.100 mg/dia (6 comprimidos)	3.381,00
Boceprevir 200 mg	2.400 mg/dia (12 comprimidos)	1.635,35*
Daclatasir <sup>0</sup> Daklinza® (Bristol-Myers)	60 mg/dia (1 comprimidos)	656,70
Simeprevir <sup>10</sup> Olysio® (Janssen-Cilag)	150 mg/dia (1 comprimido)	673,56
Sobosbuvir <sup>11</sup> Sovaldi® (Gilead)	400 mg/dia (1 comprimido)	1.770,37

\* Dólar: compra R\$ 3,9015 (18/09/2015) (Banco Central do Brasil)

Não foram consideradas as apresentações de alfapeginterferona 2b de 100 e 120 mcg devido ao peso do paciente hipotético. As posologias foram extraídas do PCDT de 2011 (alfainterferona), do Suplemento 2 (BRASIL, 2013) e do PCDT de 2015 (demais medicamentos (BRASIL, 2011a; 2015b))

Para o tratamento do genótipo 1, o custo do tratamento com PEG-INT + ribavirina (PCDT de 2011) apresentaram custo inferior aos demais tratamentos apresentados no Quadro 6, apesar do maior tempo de tratamento: 48 e 72 semanas. Contudo, se considerarmos o grupo de pacientes com genótipo 1 e *fibrose avançada*, contemplados pelo Suplemento 2 de 2013 (tratamento com adição de telaprevir ou boceprevir) e, atualmente, pelo PCDT de 2015 (sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir),

observa-se custos bem inferiores com os novos medicamentos. Os novos medicamentos antivirais têm a seu favor a possibilidade de tratar paciente com insuficiência hepática (fase de pré-transplante, doença hepática avançada) e paciente coinfectados com HIV (AASLD,2014).

A CONITEC, em seu Relatório de Recomendação nº 164 apresenta uma estimativa de custo do tratamento com os novos medicamentos considerando o preço informado pelo demandante da incorporação. Observa-se que o custo de tratamento com os preços de aquisição/repasso foi inferior ao custo do tratamento estimado pela Comissão quando do estudo da incorporação (Quadro 6).

**Quadro 6.** Custo de tratamento com os medicamentos para Hepatite C – Genótipo 1 para um paciente de 75 kg por semana e tratamento completo

PCDT	CARACTERÍSTICA DA INFECÇÃO OU DO PACIENTE	REGIME TERAPÊUTICO	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (semanas)	CUSTO DO TRATAMENTO ESTIMADO (R\$)	CUSTO DO TRATAMENTO ESTIMADO PELA CONITEC* (R\$)
PCDT 2011	Metavir F1-F2	PEG-IFN + ribavirina	48	3.344,64	-
			72	5.016,96	-
Suplemento 2, 2013	Monoinfecção com HCV Metavir F3 e F4/cirrose	PEG-IFN + ribavirina + telaprevir → PEG-IFN + ribavirina	48 semanas (12 + 36)	54.430,08	-
	Monoinfecção com HCV Metavir F3 (F4/cirrose em caso especial)	PEG-IFN + ribavirina → PEG-IFN + ribavirina + boceprevir	48 semanas (4 + 44)	85.813,48	-
PCDT 2015	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + simeprevir	12	29.327,16	36.750,00
	Monoinfecção HCV	Sofosbuvir + daclatasvir	12	29.124,84	35.343,00
	Cirrose descompensada e Paciente experimentado com boceprevir/telaprevir Coinfectado HIV	Sofosbuvir + daclatasvir	24	58.249,68	73.500,00

\* Relatório de recomendação nº164 da CONITEC (CONITEC, 2015a) Valor em real, calculado pelo câmbio do Banco Central de 06/08/2015. Acessado em 17/09/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>

PEG-IFN: alfapeginterferona

Com relação ao genótipo 2, para pacientes o custo do tratamento da associação interferona + ribavirina (24 semanas) ou PEG-IFN + ribavirina (24 e 48 semanas) é consideravelmente inferior ao tratamento único do PCDT de 2015 (sofosbuvir + rivabirina) (Quadro 7).

Observou-se na prática de análise de processos de solicitação de medicamentos para o tratamento de hepatite C, atualmente realizados pela equipe do CCATES/UFMG, que a utilização da interferona era frequentemente preterida pelos médicos, que buscavam maneiras de seus pacientes receberem a alfapeginterferona (informação do autor). Os médicos assistentes muitas vezes recorriam do laudo de devolução ou indeferimento dos processos de solicitação de medicamentos por meio de: novos relatórios justificando o uso da PEG-INF ao invés da interferona; de encaminhamento do processo para nova avaliação pelo Comitê Estadual Técnico Assessor de DST/AIDS e Hepatites Virais do Estado de Minas Gerais (CETADAHVVMG); e da judicialização da solicitação (informação do autor).

**Quadro 7.** Custo de tratamento com os medicamentos para Hepatite C – Genótipo 2 para um paciente de 75 kg

PCDT	CARACTERÍSTICA DA INFECÇÃO OU DO PACIENTE	REGIME TERAPÊUTICO	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (semanas)	CUSTO DO TRATAMENTO ESTIMADO (R\$)	CUSTO DO TRATAMENTO ESTIMADO PELA CONITEC* (R\$)
PCDT 2011	Inexistência de fatores preditores de baixa RVS	Interferona + ribavirina	24	1.672,32	-
	Existência de fatores preditores de baixa RVS	PEG-IFN + ribavirina	24	2.939,04	-
			48	5.878,08	-
PCDT 2015	Único	Sofosbuvir + rivabirina	12	21.338,52	21.354,22

\* Relatório de recomendação nº164 da CONITEC (CONITEC, 2015a) Valor em real, calculado pelo cambio do Banco Central de 06/08/2015. Acessado e 17/09/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>

PEG-IFN: alfapeginterferona; RVS: Resposta virológica sustentada.

Para o genótipo 3, o custo de tratamento da associação interferona + ribavirina (24 semanas) ou PEG-IFN + ribavirina (24 e 48 semanas) foi consideravelmente inferior aos

dois custos de tratamento dos novos antivirais, seja a associação do sofosbuvir a PEG-IFN + ribavirina ou do sofosbuvir a daclatasvir. Para esse genótipo valem todas as observações descritas anteriormente para o genótipo 2 quanto à resistência dos médicos em utilizar interferona (informação do autor). Assim como para o genótipo 1, a estimativa de custo do tratamento feita pela CONITEC foi superior a estimativa utilizando preços de aquisição/repasso (Quadro 8).

**Quadro 8.** Custo de tratamento com os medicamentos para Hepatite C – Genótipo 3 para um paciente de 75 kg

PCDT	CARACTERÍSTICA DA INFECÇÃO OU DO PACIENTE	REGIME TERAPÊUTICO	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (semanas)	CUSTO DO TRATAMENTO ESTIMADO (R\$)	CUSTO DO TRATAMENTO ESTIMADO PELA CONITEC* (R\$)
PCDT 2011	Inexistência de fatores preditores de baixa RVS	Interferona + ribavirina	24	1.672,32	-
	Existência de fatores preditores de baixa RVS	PEG-IFN + ribavirina	24	2.939,04	-
			48	5.878,08	-
PCDT 2015	“PEG-IFN + ribavirina” autorizado	Sofosbuvir + PEG-IFN + ribavirina	12	24.183,48	-
	“PEG-IFN + ribavirina” contraindicado	Sofosbuvir + daclatasvir	12	29.124,84	R\$ 35.343,00

\* Relatório de recomendação nº164 da CONITEC (CONITEC, 2015a) Valor em real, calculado pelo câmbio do Banco Central de 06/08/2015. Acessado e 17/09/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>

PEG-IFN: alfapeginterferona; RVS: Resposta virológica sustentada.

Para o genótipo 4 os custos estimados para o tratamento com os novos antivirais associados a PEG-INT + ribavirina ou associados entre si foram maiores que os custos com o tratamento segundo PCDT de 2011. Assim como para o genótipo 1 e 3, os custos estimados pela CONITEC para o tratamento com os novos antivirais foram superiores aos estimados com os preços de aquisição/repasso (Quadro 9).

**Quadro 9.** Custo de tratamento com os medicamentos para Hepatite C – Genótipo 4 para um paciente de 75 kg

PCDT	CARACTERÍSTICA DA INFECÇÃO OU DO PACIENTE	REGIME TERAPÊUTICO	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (semanas)	CUSTO DO TRATAMENTO ESTIMADO (R\$)	CUSTO DO TRATAMENTO ESTIMADO PELA CONITEC* (R\$)
PCDT 2011	> 18 anos de idade	PEG-IFN + ribavirina	48	3.344,64	-
			72	5.016,96	-
PDCT 2015	“PEG-IFN + ribavirina” autorizado	Daclatasvir + PEG-IFN + ribavirina	24	21.638,88	46.482,96
	“PEG-IFN + ribavirina” contraindicado	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	29.124,84	35.343,00

\* Relatório de recomendação nº164 da CONITEC (CONITEC, 2015a) Valor em real, calculado pelo cambio do Banco Central de 06/08/2015. Acessado e 17/09/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>  
 PEG-IFN: alfapeginterferona

## 7. ESTIMATIVA SIMPLIFICADA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A estimativa de impacto orçamentário com os custos estimados de tratamento considerando os preços de aquisição/repasso dos medicamentos revelou impacto mínimo em um ano de R\$ 616.115.315,70 e máximo de R\$ 639.445.490,10 (Tabela 1). Esse valor está compreendido dentro do impacto orçamentário previsto pela CONITEC em seu Relatório de Recomendação nº164 – R\$ 466.537.057,80 a R\$ 665.999.889,84 (CONITEC, 2015).

O impacto orçamentário estimado para o tratamento com os novos antivirais sofosbuvir, daclastavir e simeprevir de pacientes com genótipo 1 foi de R\$ 491.263.238,70 a R\$ 491.795.846,10 (Tabela 1). O impacto orçamentário de se tratar o mesmo número de pacientes hipotéticos com os medicamentos telaprevir e boceprevir (Suplemento 2 de 2013) seria maior, de R\$ 530.692.500,00 a R\$ 836.681.430,00.

**Tabela 1.** Estimativa de impacto orçamentário do tratamento de hepatite C crônica conforme PCDT de 2015 utilizando os valores de aquisição dos medicamentos (pacientes com fibrose F3 ou F4)

GENÓTIPO	NÃO VIRGEM DE TRATAMENTO	HIV	PACIENTES (N)	GASTO TOTAL (R\$)	
				MÍNIMO	MÁXIMO
1	Não	Não	2.632,5	76.671.141,30	77.203.748,70
	Sim/Não	Não/Sim	7.117,5	414.592.097,40	414.592.097,40
2	-	-	675	14.403.501,00	14.403.501,00
3	-	-	4500	108.825.660,00	131.061.780,00
4	-	-	75	1.622.916,00	2.184.363
<b>TOTAL</b>				<b>616.115.315,70</b>	<b>639.445.490,10</b>

Considerando-se uma mesma população hipotética, calculou-se o impacto orçamentário do tratamento conforme preconizado pelo PCDT de 2011 e pelo Suplemento 2 de 2013 (Tabela 2) e o impacto orçamentário do tratamento conforme preconizado pelo PCDT de 2015 caso fossem tratados os pacientes com escore de fibrose F1-F4 (Tabela 3). Foi observado que, se o tratamento com os novos antivirais fosse fornecido para toda a população o impacto orçamentário estimado seria até 6 vezes maior que o gasto estimado para atender pacientes com fibrose avançada (cálculo do impacto orçamentário do tratamento anterior – Tabela 1).

**Tabela 2.** Estimativa de impacto orçamentário do tratamento de hepatite C crônica conforme PCDT de 2011 e Suplemento 2 de 2013 utilizando os valores de aquisição dos medicamentos (pacientes com fibrose de F1 a F4)

GENÓTIPO	ESCORE DE FIBROSE	PACIENTES (N)	GASTO TOTAL (R\$)	
			MÍNIMO	MÁXIMO
1	F1-F2	49.657,6	166.086.795,26	249.130.192,90
	F3-F4	9.741,4	530.225.181,31	835.943.434,10
2	-	4.112	6.876.579,84	24.170.664,96
3	-	27.415	45.846.652,80	161.147.563,20
4	-	457	1.528.500,48	2.292.750,72
<b>TOTAL</b>			<b>750.563.709,69</b>	<b>1.272.684.605,88</b>

**Tabela 3.** Estimativa de impacto orçamentário do tratamento de hepatite C crônica conforme PCDT de 2015 utilizando os valores de aquisição dos medicamentos (pacientes com fibrose de F1 a F4)

GENÓTIPO	NÃO VIRGEM DE TRATAMENTO	HIV	PACIENTES (N)	GASTO TOTAL (R\$)	
				MÍNIMO	MÁXIMO
1	Não	Não	16.038	470.348.992,08	467.104.183,92
	Sim/Não	Não/Sim	43.361	2.525.764.374,48	2.525.764.374,48
2	-	-	4.112	87.743.994,24	87.743.994,24
3	-	-	27.415	662.990.104,20	798.457.488,60
4	-	-	457	9.888.968,16	13.310.051,88
<b>TOTAL</b>			<b>3.756.736.433,16</b>	<b>3.892.380.093,12</b>	



## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) é responsável pela análise das solicitações de incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Essas análises geram Relatórios de Recomendação, os quais são avaliados pela Secretaria Executiva do Ministério da Saúde que resolve pela incorporação ou não das tecnologias à Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (BRASIL, 2011b).

A solicitação da incorporação de sofosbuvir daclatasvir e simeprevir ao SUS foi feita pelo Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – DDAHV/SVS/MS. Essa solicitação contemplava apenas pacientes com fibrose avançada. Em nenhuma das bulas há delimitação do escore de fibrose apresentado pelos pacientes. A justificativa dada pela CONITEC para a incorporação desses medicamentos apenas para os pacientes com fibrose avançada (com exceções), baseia-se em “avaliação econômica e de impacto orçamentário (contexto de escassez de recursos) e na intenção de priorizar os pacientes que, segundo os estudos avaliados pela Comissão, apresentam mais chances de absorver os benefícios relacionados à negatificação do vírus da hepatite C, ou seja, os eventos relacionados ao agravamento do dano hepático” (CONITEC, 2015)

O custo do tratamento mensal estimado pela CONITEC com os valores fornecidos pelo demandante para os genótipos 3, 4 e, especialmente, o 1, foram inferiores ao custo estimado considerando o preço de aquisição/repasso dos medicamentos. O que pode indicar eficiência do processo de negociações de preço para a compra dos novos medicamentos.

Com os custos de tratamento foi estimado o impacto orçamentário considerando três cenários, (1) o fornecimento de tratamento segundo o PCDT de 2015 (novos antivirais) para a população para a qual ele se propõe (pacientes com fibrose avançada); (2) o fornecimento do tratamento segundo o PCDT de 2011 e o Suplemento 2 de 2013 (pacientes com fibrose leve a avançada); e (3) o fornecimento dos novos antivirais para uma população ampliada (pacientes com fibrose leve a avançada). Pôde-se concluir

que restrição da população atendida (cenário 1, real) reduzirá o gasto com hepatite C no país (cenário 2). Pode-se perceber também que, caso não houvesse restrição da população, ou seja, se atendessem os pacientes com fibrose leve a avançada com os novos antivirais, o gasto com o tratamento dessa doença poderia aumentar em até seis vezes (comparação entre cenário 1 e 3).

Após a recomendação pela incorporação de sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir, e a decisão do Ministério da Saúde em acompanhá-la (BRASIL, 2015a), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hepatite C Crônica e Coinfecções foi atualizado (BRASIL, 2015b). Esse Protocolo redefiniu o tratamento de hepatite C no SUS, ou seja, revogou as recomendações anteriores.

Quando do seu registro pela ANVISA, o medicamento sofosbuvir foi considerado eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica com genótipos 1, 2 e 3, incluindo pacientes com coinfeção HCV/HIV (indicação da bula). Conforme mostrado na revisão sistemática de Yang et al (2015), há indícios de eficácia desse agente para pacientes com outros genótipos. O PCDT de 2015 recomenda o uso desse medicamento também para pacientes com genótipo 4 – sendo isso estritamente uso “off label”. Cabe ressaltar, entretanto, que como há evidências que esse medicamento é eficaz para esses pacientes, a solicitação de atualização de bula poderá ocorrer nos próximos meses.

Não foram incluídos nesse PCDT estudos que comparassem os novos antivirais ao telaprevir ou boceprevir, medicamentos inibidores da protease preconizados para o tratamento de pacientes com genótipo 1 com fibrose avançada conforme Suplemento de 2013. Entretanto, sabe-se que esses últimos apresentam eficácia e segurança inferiores aos novos medicamentos (CONITEC, 2015). Esses medicamentos não serão mais fornecidos, mas a conclusão dos tratamentos iniciados será assegurada conforme informado pelo PCDT de 2015 (BRASIL, 2015b). O tratamento anteriormente utilizado da associação pura da alfapeginterferona e ribavirina não será mais disponibilizado para nenhum paciente, independente de genótipo ou grau de fibrose (BRASIL, 2015b).

Anteriormente os pacientes com fibrose a partir de Metavir F1 eram elegíveis para algum tipo de tratamento. Segundo o PCDT de 2015 pacientes dos genótipos 1, 4 e 5 que não cumprirem com os novos critérios de inclusão (especialmente a fibrose avançada) e pacientes dos genótipos 2 e 3 anteriormente dispensados da biopsia (no PCDT de 2011 o principal determinante do tipo de tratamento considerava a carga viral elevada) não receberão nenhum tipo de tratamento, até que o seu quadro clínico se adeque aos novos critérios de inclusão do PCDT de 2015.

A adequação aos novos critérios de inclusão para receber o novo tratamento também será exigida para importantes grupos de pacientes infectados: indivíduos já tratados, que obtiveram êxito com resposta viral sustentada e que depois de algum tempo apresentaram reincidência da infecção; pacientes que já trataram e não obtiveram êxito ao final do tratamento ou aqueles que não obtiverem resposta virológica parcial e tiveram o seu tratamento interrompido. Se não estiverem dentro dos critérios inclusivos, a despeito da falha no tratamento anterior, para esses pacientes resta o monitoramento para sua posterior avaliação e inclusão ao novo tratamento da Hepatite C (BRASIL, 2015b)

Os novos antivirais não têm aprovação para utilização em menores de 18 anos. Não fica claro no PCDT de 2015 se o tratamento desses pacientes deve seguir o preconizado pelo PCDT de 2011. Também não é mencionado no novo PCDT como deve ser feito o tratamento de pacientes com genótipo 5, pouco frequente no país.

Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir foram introduzidos no mercado como “revoluções terapêuticas” por apresentarem eficácia no mínimo igual a do tratamento anterior com tempo de tratamento consideravelmente menor (vide anúncios dos medicamentos nos Estados Unidos da América (anexos), onde a propaganda desses medicamentos é permitida). A incorporação desses medicamentos ao SUS, mesmo com restrições, poderá representar uma nova era para o tratamento da hepatite C crônica no país. Os estudos incluídos mostraram que sofosbuvir, daclastavir e simeprevir são mais eficazes, mais bem tolerados e com mesmo perfil de segurança que a associação de alfapeginterferona a ribavirina. Todavia, apenas a monitorização

dos resultados da utilização desses medicamentos pela população brasileira terá o poder de confirmar essa afirmação.

A hepatite C crônica é uma doença de progressão lenta, sendo que dois terços dos pacientes podem levar mais de 20 para desenvolver fibrose ou não a desenvolvem. Considerando o alto custo de oportunidade e o cenário de escassez de recursos em saúde o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas apresenta restrição, e decorrente priorização da população elegível para o tratamento. Vale ressaltar, todavia, que deve ser garantido aos pacientes com fibrose leve a moderada o acompanhamento adequado da doença, com garantia ao tratamento sintomático e ao acesso aos exames e consultas necessárias.

## REFERÊNCIAS

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)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hepatites virais: o Brasil está atento. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle de Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS nº 221 de 13 de julho de 2011a. Acessado em: 17/09/2015. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2011/prt0221\\_13\\_07\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2011/prt0221_13_07_2011.html)

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011b. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Legislativo, Brasília, DF, 29 abr 2015. Seção 1, p. 1.

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)

BRASIL. Nota Técnica Conjunta DDAHV/SVS/MS e DAF/SCTIE/MS nº 02/2013 de 26 de setembro de 2013. Acessado em 15/09/2015. Disponível em: [www.aids.gov.br/legislacao/2013/55278](http://www.aids.gov.br/legislacao/2013/55278)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Suplemento 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C e Coinfecções -

Genótipo 1 do HCV e fibrose avançada / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; Coordenação de Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS nº 29 de 22 de junho de 2015a. Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o tratamento da hepatite viral C crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 jun 2015. Seção 1, p. 65.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS nº 37 de 27 de julho de 2015b. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite viral C crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jul 2015. Seção 1, p. 57

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Executiva. Extrato de contrato nº 108/2015 - UASG 250005. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 6 ago 2015c. Seção 3, p. 92

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Executiva. Extrato de contrato nº 109/2015 - UASG 250005. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 jul 2015d. Seção 3, p. 92

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Executiva. Extrato de contrato nº 120/2015 - UASG 250005. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 ago 2015e. Seção 3, p. 105

CHEN CJ, YANG HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEAL ed. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr; 26(4):628-38

CUI, X; KONG, Y; JIA, J. Efficacy and safety of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for patients with hepatitis C genotype 1 infection: A meta-

analysis of randomized trials. *Rev Esp Enferm Dig* (2015). doi: 10.17235/reed.2015.3840/2015.

DORE, GJ; LAWITZ, E; HÉZODE, C. et al. Daclatasvir Plus Peginterferon and Ribavirin Is Noninferior to Peginterferon and Ribavirin Alone, and Reduces the Duration of Treatment for HCV Genotype 2 or 3 Infection. *Gastroenterology* (2015) 148:355–366

HÉZODE, C; HIRSCHFIELD, GM; GHESQUIERÈ W. et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2015; 64:948–956. Doi: 10.1136/gutjnl-2014-307498

LAVANCHY, D. Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* (2008), 22(6), 991-1008.

LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (2011), 17(2), 107-15.

LIU, X; WANG, Y; ZHANG, G. et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 44 (2014) 145–151

MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; (2010).

MCCMAHON BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* (2010) Aug; 14(3):381-96.

POYNARD, T., & AFDHAL, N. (2010). Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antiviral Therapy*, 15(3), 281-91.

QU, Y; LI, T; WANG, L; LIU, F; YE, Q. Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.06.021>

SAXENA, V; NYBERG, L; PAULY, Met al. Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C–Infected Patients with Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Hepatology* (2015) 62:715-725

SHEPARD CW, FINELLIL, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* (2005\_ Sep;5(9):558-67.

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)

VASCOLNCELOS, RR; TENAGN, FM; CAVALHEIRO, C et al. Fatores associados às formas evolutivas graves da infecção crônica pelo vírus da hepatite C. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* vol.39 no.5 Uberaba Sept. /Oct. 2006

WORLD HEALTH ORGANIZATION The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO; 2008.

YANG, HJ; RYOO, JY; YOO, BK. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Int J Clin Pharm* (2015) DOI 10.1007/s11096-015-0144-x

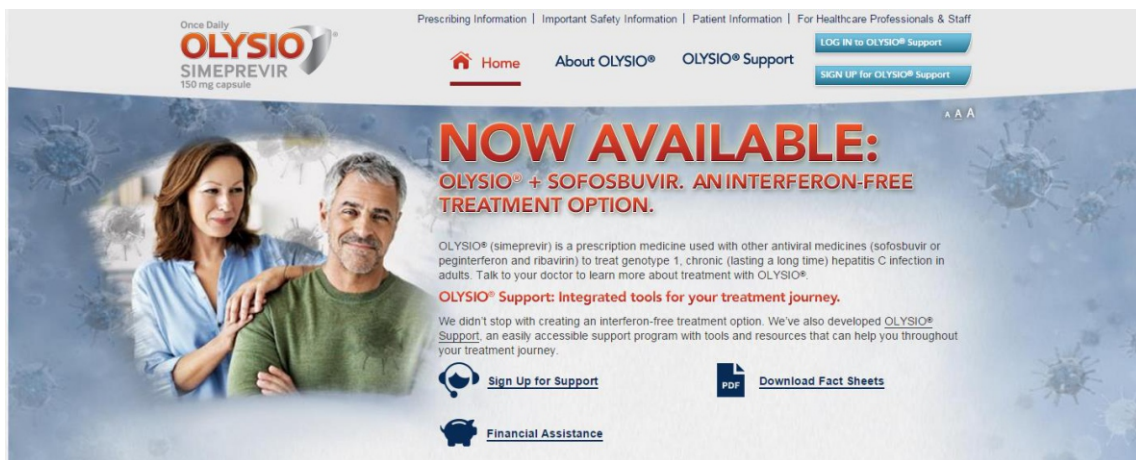


ANEXO (acesso em 17/09/2015)

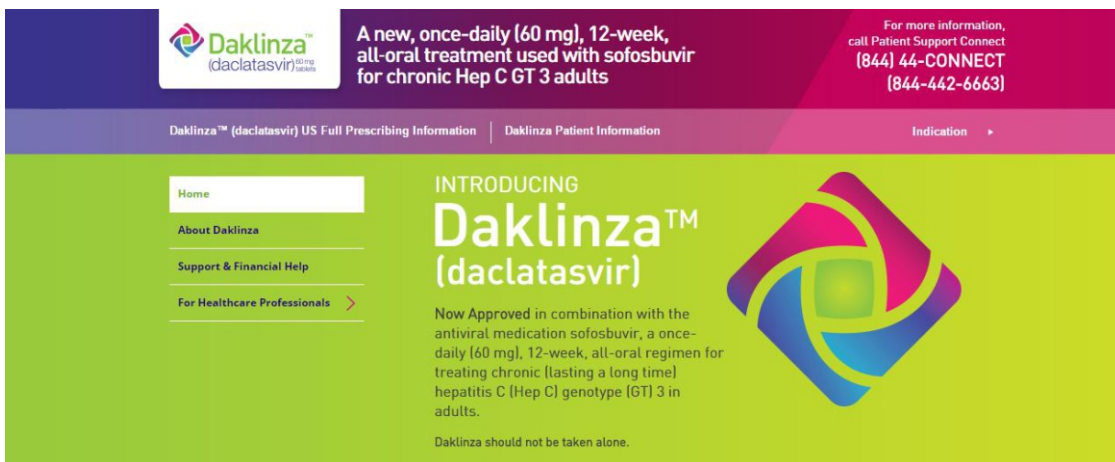
1) Layout do site: <http://www.sovaldi.com/>



2) Layout so site: <http://www.olyzio.com/>



3) Layout do site: <http://www.daklinza.bmscustomerconnect.com/>



The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 07/2015**

**Sofosbuvir, daclastavir e simeprevir para  
hepatite C crônica: Incorporação ao SUS,  
custo de tratamento e impacto orçamentário**

**Sofosbuvir, daclastavir and simeprevir for chronic hepatitis C:  
Incorporation by SUS, cost of treatment and budget impact**

**Sofobuvir, daclastavir y simeprevir para la hepatitis C crónica:  
La incorporación en el SUS, el costo del tratamiento  
y el impacto presupuestario**

**Belo Horizonte  
Julho - 2013**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**

