



Ana Carolina Costa Bajouco

Monitorização Clínica da Efetividade e Segurança de Medicamentos para a Hepatite C

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Carolina Costa Bajouco

Monitorização Clínica da Efetividade e Segurança de Medicamentos para a Hepatite C

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Carolina Costa Bajouco, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2010138721, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de julho de 2015.

A Orientadora

(Professora Doutora Ana Cristina Rama)

A Estagiária

(Ana Carolina Costa Bajouco)

Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Cristina Rama por todo o empenho e dedicação demonstrado, na concretização da minha monografia, desde a escolha do tema até aos últimos pormenores.

Aos meus pais e irmãos pelas palavras de incentivo e coragem transmitidas nestes últimos meses, e por toda a confiança depositada em mim.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que de alguma maneira contribuíram para a elaboração da monografia, tanto de uma forma direta como indireta.

Índice

Índice de Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	4
Introdução.....	5
1. Tratamento para a Hepatite C	7
1.1. Sofosbuvir.....	8
1.1.1. Informações Gerais	8
1.1.2. Eficácia	8
1.1.3. Segurança.....	9
1.1.4. Interações.....	10
1.1.5. Parâmetros clínicos a monitorizar	11
1.2. Combinação de Sofosbuvir com Ledipasvir	13
1.2.1. Informações Gerais	13
1.2.2. Eficácia	14
1.2.3. Segurança.....	14
1.2.4. Interações.....	16
1.2.5. Parâmetros clínicos a monitorizar	17
2. Análise comparada.....	19
2.1. Eficácia e Segurança.....	19
2.2. Custos	20
3. Perspetivas Futuras.....	22
Conclusão	24
Bibliografia.....	26
Anexos.....	29

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Proposta de avaliação do ARN-VHC	12
Tabela 2 - Proposta de calendário de monitorização da eficácia e segurança do SOF.....	13
Tabela 3 - Proposta de monitorização clínica da eficácia e segurança do LDV/SOF.....	18

Índice de Abreviaturas

- AAD** – Agentes antivirais diretos
- ALT** – Alanina aminotransferase
- AST** – Aspartato aminotransferase
- BOC** – Boceprevir
- BCRP** – Proteína de resistência ao cancro da mama
- CHUC** – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
- DCV** – Daclatasvir
- FDA** – Food and Drug Administration
- G** – Genótipo
- LDV** – Ledipasvir
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- P-gp** – Glicoproteína P
- PEG-INT** – Interferão Peguilhado
- RBV** – Ribavirina
- SAE** – Reações Adversas Graves
- SMV** – Simeprevir
- SOF** – Sofosbuvir
- SVR** – Resposta Viroológica Mantida
- TEL** – Telaprevir
- TSH** – Hormona Estimulante da Tiróide
- VFGe** – Velocidade de Filtração Glomerular estimada
- VHC** – Vírus da Hepatite C
- VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

A hepatite C é uma doença com taxas de prevalência significativas, cujo tratamento sofreu alterações nos últimos anos, que vão desde a diminuição da progressão da doença até à probabilidade de cura acima de 90%, devido ao aparecimento de novos princípios ativos, como o Sofosbuvir e o Ledipasvir. Esta monografia tem como objetivos estudar a eficácia e segurança das novas terapêuticas para a Hepatite C, a construção de uma proposta de calendário para a monitorização clínica da efetividade e segurança, comparar os fármacos tendo em conta o seu perfil de eficácia e segurança, a relação custo-efetividade, e as novas perspectivas de tratamento. Com a pesquisa bibliográfica efetuada, conclui-se que a combinação de Sofosbuvir/Ledipasvir é, na atualidade, o fármaco mais eficaz, seguro, e com melhor relação custo-efetividade, apresentando taxas de resposta virológica mantida muito próximas dos 100% e reações adversas ligeiras e pouco frequentes. Futuramente, espera-se novos agentes antivirais diretos, como o Holkira[®] que combina três agentes antivirais diretos, ombitasvir, paritaprevir e ritonavir, com mecanismos de ação diferentes, e também de uma vacina desenvolvida através de adenovírus.

Palavras – Chave:

Hepatite C, Sofosbuvir, Ledipasvir, Eficácia, Segurança

Abstract

Hepatitis C is a disease with a significant amount of people infected, its treatment has been subjected to a lot of changes this past few years, which range from decreased disease progression to the chance of cure above 90%, due to new and improved drugs like Sofosbuvir and Ledipasvir. In this monograph, we will be evaluating the safety and effectiveness of the new and different therapies, we will propose a schedule to monitor the progress of patients taking the new drugs, we will compare each drug to find the most effective one, the ratio cost-effectiveness and other possibilities of treatment. From our research we conclude that Sofosbuvir and Ledipasvir when together are the most effective, cheap and safe drug, its rates of success in patients are almost 100% and the side effects are reduced to a minimum. In the future, we hope to count on new anti-viral agents like Holkira[®], which combines three direct antiviral agents, ombitasvir, paritaprevir and ritonavir, with other mechanisms, and also on a new vaccine developed through adenoviruses.

Key-words:

Hepatitis C, Sofosbuvir, Ledipasvir, Effectiveness, Safety

Introdução

A Hepatite C, considerada como um grave problema de saúde pública (1), é uma infeção causada pelo vírus da Hepatite C (VHC), reconhecida como a maior causa de doença hepática crónica, uma vez que a maior parte das vezes é assintomática, levando a uma evolução rápida e silenciosa da doença até à cronicidade, com lesões hepáticas muito graves (2,3).

O VHC é um vírus de ARN de cadeia simples (1) e, devido à sua variabilidade genética, apresenta seis genótipos (G) e mais de cinquenta subtipos, o que torna muito complicada a sua prevenção através da vacinação, e também o seu tratamento (2).

Em termos epidemiológicos e de acordo com relatórios da OMS, 3% da população mundial, o que representa cerca de 170 milhões de pessoas, está infetada com o VHC, sendo este um dos principais fatores de risco para o carcinoma hepatocelular. A nível mundial pelo menos um terço dos casos de carcinoma hepatocelular são atribuídos à infeção por VHC e cerca de 350.000 de pessoas morrem de doenças relacionadas com o VHC, por ano (3).

Em Portugal, estima-se que a prevalência permaneça entre 1 e 1,5%, o que representa 100.000 a 150.000 doentes infetados com o VHC. Destes, assume-se que apenas 30% estejam diagnosticados, correspondendo aproximadamente a 37.500 doentes. O genótipo mais prevalente em Portugal é o G1 (60%), seguido do G3 (25%), G4 (7%) e G2 (2%). O número estimado de mortes devido ao VHC oscila entre as 600-984 mortes/ano (1).

Atualmente, ainda não existe vacinação disponível, nem outro tipo de imunização capaz de prevenir eficazmente a infeção por VHC. Contudo, existem diversos medicamentos cujo objetivo é a cura ou erradicação da infeção pelo VHC (1). Em Portugal, a Ribavirina (RBV), o Peginterferão alfa-2a (PEG-INT α -2a), o Peginterferão alfa-2b (PEG-INT α -2b), o Peginterferão beta-1a (PEG-INT β -1a), o Boceprevir (BOC), o Telaprevir (TEL), o Simeprevir (SMV), Sofosbuvir (SOF), a combinação de Ledipasvir com Sofosbuvir (LDV/SOF) e o Daclatasvir (DCV) encontram-se comercializados, mas apenas a RBV, o PEG-INT α -2a, o PEG-INT α -2b, o BOC, o SOF e LDV/SOF estão abrangidos pelo anexo da Portaria N^o 216-A/2015 (4).

No desenvolver desta monografia irei abordar a monitorização clínica da efetividade e segurança do Sofosbuvir e da combinação do Sofosbuvir com o Ledipasvir. Também irei

fazer uma análise comparada avaliando a eficácia, a segurança e os custos de ambos os fármacos. Por fim, irei debruçar-me um pouco sobre as perspectivas futuras relativamente ao tratamento e prevenção Hepatite C.

Na conclusão, falarei do papel do farmacêutico junto da população e transmitirei a minha opinião relativa ao tema “ Monitorização Clínica da Efetividade e Segurança de Medicamentos para a Hepatite C”.

I. Tratamento para a Hepatite C

A terapêutica para a Hepatite C baseia-se na utilização de antirretrovirais com o objetivo de curar ou erradicar o VHC (1). Atualmente, ainda não existe uma forma de imunização contra o VHC uma vez que, é um vírus que apresenta grande variabilidade genética, sendo essencial sensibilizar a sociedade, sobretudo as equipas médicas, grupos com comportamentos sexuais de risco, e os toxicodependentes, para uma correta prevenção da transmissão deste vírus (2).

À comunidade portadora do VHC recomenda-se a vacinação contra o Vírus da Hepatite A e o Vírus da Hepatite B, a abstinência de álcool e de tabaco, e ainda a consciencialização sobre a transmissão da doença, com o objetivo de diminuir a progressão da mesma (2).

Em Portugal, há vários antirretrovirais disponíveis, entre os quais, a Ribavirina (RBV), o Peginterferão alfa-2a (PEG-INT α -2a), o Peginterferão alfa-2b (PEG-INT α -2b), o Peginterferão beta-1a (PEG-INT β -1a), o Boceprevir (BOC), o Telaprevir (TEL), o Simeprevir (SMV), o Sofosbuvir (SOF), a combinação de Ledipasvir com Sofosbuvir (SOF/LDV) e o Daclatasvir (DCV), mas apenas a RBV, o PEG-INT α -2a, o PEG-INT α -2b, o BOC, o SOF e o SOF/LDV estão abrangidos pelo anexo da Portaria N^o 216-A/2015, onde está presente a informação relativa aos medicamentos que possuem comparticipação (4).

Antes da instituição da terapêutica, é indispensável o diagnóstico serológico e molecular correto da doença, e a genotipagem do VHC, uma vez que a terapêutica a ser instituída depende do genótipo e subtipo do VHC (2). Para além do correto diagnóstico deve-se realizar testes moleculares para averiguar o polimorfismo G80K relativo à protéase N3S do VHC. Este polimorfismo encontra-se maioritariamente no G1a e determina a resposta dos inibidores da protéase N3S (5).

O algoritmo de tratamento para a Hepatite C crónica, que consta no Anexo I, foi aprovado em reunião plenária da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de 19-12-2014, encontrando-se atualmente em discussão em função da rápida evolução verificada no tratamento da patologia em causa (6).

Ao longo do tratamento deve-se quantificar a carga viral para avaliar e classificar, se possível, a resposta à terapêutica. A resposta ao tratamento pode ser classificada como resposta virológica mantida (SVR), resposta no fim do tratamento (ETR), resposta virológica rápida, resposta virológica precoce (EVR), escape virológico, recidiva, resposta nula, não resposta e resposta parcial. A SVR é caracterizada como ARN VHC sérico não detetável 24

semanas após o fim do tratamento. A ETR acontece quando ARN VHC sérico não é detetável à semana 24 ou 48 de tratamento. Quando o ARN VHC sérico não é detetável à 4ª semana da terapêutica classificamos de resposta virológica rápida. A resposta virológica precoce é caracterizada como ARN VHC sérico com redução $2\log_{10}$ (resposta parcial) ou não detetável (resposta completa) à semana 12 de tratamento. Quando há o reaparecimento do ARN VHC sérico durante a terapêutica designamos de escape virológico. Há uma recidiva quando há reaparecimento do ARN VHC após a descontinuação de terapêutica. Caracteriza-se como resposta nula quando há uma falha na redução do ARN VHC $>2\log_{10}$ após 24 semanas de tratamento. Na não resposta caracteriza-se como a deteção de ARN VHC depois de 24 semanas de tratamento. Na resposta parcial há uma redução do ARN VHC sérico $<2\log_{10}$ nas 24 semanas de tratamento mas nunca se torna indetetável (2).

1.1. Sofosbuvir

1.1.1. Informações Gerais

O Sofosbuvir (SOF) é um pro-fármaco, em que o seu metabolito ativo, GS-461203, é um análogo nucleótido potente e seletivo capaz de inibir a polimerase NS5B do VHC, envolvida na replicação do vírus. Este apresenta-se como um agente antiviral de ação direta de 2ª geração (7).

Este princípio ativo, é comercializado pela Gilead Sciences Ireland UC, e está disponível na forma de comprimidos revestidos por película, em que cada um possui 400 mg de SOF, tendo Sovaldi® como nome comercial (8).

Sofosbuvir está indicado em associação com outros medicamentos para o tratamento da Hepatite C crónica, não sendo aconselhado o seu uso em monoterapia. A dose diária recomendada é de 400 mg por dia. No anexo II, encontra-se um quadro com as combinações possíveis, e respetiva duração do tratamento, tendo em conta o genótipo do VHC (8).

1.1.2. Eficácia

O Sofosbuvir é um fármaco bastante recente que pertence a uma classe de medicamentos inovadores no tratamento da Hepatite C, sendo um agente antiviral direto (AAD) de 2ª geração. Porém, já existem bastantes estudos de fase II e III que comprovam a sua eficácia e segurança.

A sua eficácia foi testada em combinação com a RBV e o PEG-INT, no tratamento de doentes naïve (doentes que nunca fizeram tratamento para a Hepatite C) e doentes em que

o tratamento anterior falhou, ou simplesmente em combinação com a RBV, no tratamento de doentes naïve, doentes intolerantes, inelegíveis ou relutantes ao PEG-INT, doentes em que o tratamento anterior tenha falhado e em doentes co-infetados com o VIH (9).

No anexo III são apresentados resultados de diferentes estudos, cujo objetivo é avaliar a eficácia do SOF.

Ao analisar os diversos estudos, conclui-se que, o SOF é muito mais eficaz quando utilizado em combinação com a RBV e/ou o PEG-INT do que em monoterapia. Quando se trata de doentes naïve a eficácia é muito semelhante quando comparada a administração de SOF com RBV ou SOF com RBV e PEG-INT. Quando se trata de doentes anteriormente tratados a combinação do SOF com a RBV e o PEG-INT funciona muito melhor do que o SOF com a RBV.

O tratamento com SOF também é mais eficaz em doentes não cirróticos, apesar de também obter boas SVR neste grupo. As taxas de SVR mais baixas dizem respeito ao G3, sendo que todos os outros genótipos conseguem ter SVR muito elevadas.

Logo, podemos concluir que o SOF quando coadministrado com a RBV e/ou o PEG-INT é bastante eficaz uma vez que consegue, na grande maioria das situações, ter um taxa de SVR superior a 90%, quando usada a combinação e a duração de tratamento mais adequada.

1.1.3. Segurança

A segurança do SOF foi estudada em diversos estudos clínicos de fase II e III e, está continuamente em atualização através da farmacovigilância.

Num estudo de cohort, designado de Cohort A, estudou-se a eficácia e a segurança do SOF em doentes infetados com o GI do VHC. Este estudo possuiu três braços distintos pelo tipo de medicação realizada pelos doentes. A um grupo de doente foi cedido SOF (200mg) em combinação com a RBV e o PEG-INT), a outro SOF (400mg) com a combinação de PEG-INT e RBV e, por último havia um grupo a realizar placebo combinado com PEG-INT e RBV. Num outro estudo de cohort, designado de Cohort B, estudou-se a eficácia e a segurança do SOF em doentes infetados com o G2 ou G3 do VHC através da administração de SOF (400mg) em combinação com o PEG-INT e a RBV. As reações adversas mais comuns observadas durante a toma de SOF foram fadiga, dor de cabeça, náuseas, calafrios, dores e insónia. Muitas delas foram classificadas como ligeiras ou moderadas na escala de gravidade. Fadiga, *rash* cutâneo, febre, e diarreia foram mais comuns em ambos os grupos de SOF em Cohort A do que no grupo placebo e no grupo de Cohort B, não sendo detetado efeitos dependente da dose (Anexo IV). As alterações laboratoriais observadas são

coincidentes com o perfil de segurança da RBV e/ou do PEG-IN, observando-se um decréscimo da concentração da hemoglobina, do número de linfócitos, leucócitos, neutrófilos ou plaquetas, embora a percentagem de doentes com descida de leucócitos e linfócitos seja maior nos grupos tratados com SOF, apesar de esta diferença ser muito pouco significativa (Anexo V). No estudo de Cohort A, oito doentes ($\pm 7\%$) interromperam o tratamento devido a reações adversas e, no estudo de Cohort B nenhum doente interrompeu o tratamento (7).

Em suma, as reações adversas observadas durante o tratamento com o SOF em associação com a RBV e/ou o PEG-INT pertencem ao perfil de segurança da RBV ou do PEG-INT, sem aumento da frequência ou da gravidade das reações adversas previstas (8).

No tratamento quando se faz a associação do SOF com a RBV, as reações adversas muito frequentes (1/10) são diminuição da hemoglobina, insónias, cefaleias, náuseas, aumento da bilirrubina sérica, fadiga e irritabilidade. Quando o tratamento para além do SOF e da RBV inclui o PEG-INT, as reações adversas muito frequentes (1/10) são anemia, neutropenia, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição do apetite, insónia, tonturas, cefaleias, dispneia, tosse, diarreia, vômitos, náuseas, aumento da bilirrubina sérica, erupção cutânea, prurido, artralgia, mialgia, arrepios, fadiga, doença do tipo gripal, irritabilidade, dor e pirexia. O anexo VI inclui uma tabela onde poderão ser encontradas as reações adversas frequentes e muito frequentes de cada uma das combinações medicamentosas por classes de sistemas de órgãos (8).

Assim, podemos concluir que o SOF é um fármaco seguro uma vez que apresenta muito poucas reações adversas e uma taxa de interrupção da terapêutica muito baixa, não agravando nem aumentando, significativamente, a frequência das reações adversas pertencentes ao perfil de segurança da RBV e/ou do PEG-INT.

1.1.4. Interações

O Sofosbuvir é um pró-fármaco que depois de administrado é rapidamente absorvido e sofre reações extensas de primeira passagem tanto a nível intestinal como hepático. De toda a metabolização forma-se, por vias sequenciais e paralelas à formação do metabolito ativo, um metabolito inativo circulante predominante, o GS-331007, que é responsável por mais de 90% da exposição sistémica às substâncias relacionadas com o fármaco. Porém o Sofosbuvir é responsável apenas por 4% da exposição sistémica (8).

O Sofosbuvir é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), mas o GS-331007 não o é (8,10).

Os medicamentos indutores da P-gp no intestino, como a rifampicina, o hipericão, a carbamazepina, fenobarbital, oxcarbazepina e fenitoína podem diminuir a concentração plasmática do SOF, reduzindo assim o seu efeito terapêutico. Logo, estes fármacos não deveram ser usados concomitantemente com o SOF (8,10).

Por outro lado, quando há uma coadministração do SOF com fármacos inibidores da P-gp e/ou BCRP é esperado um aumento da concentração de SOF, mas não um aumento da concentração do GS-331007, podendo o SOF ser coadministrado com inibidores da P-gp e/ou da BCRP (8,10).

O SOF e o GS-331007 são apenas substratos da P-gp e da BCRP, não se prevendo que haja uma alteração da concentração dos fármacos que sejam substratos destas mesmas proteínas (8).

No anexo VII, podemos encontrar informação mais específica e aprofundada relativa às interações que possam ocorrer entre o SOF e outro medicamento quando tomados concomitantemente.

1.1.5. Parâmetros clínicos a monitorizar

Antes do início do tratamento aconselha-se a realização de análises generalizadas para avaliar a parte hematológica, imunológica, e a função renal e hepática, e também de análises mais específicas, serológicas e moleculares, direcionadas para o VHC, incluindo a sua genotipagem (2).

A nível hematológico deve-se realizar a contagem de plaquetas e eritrócitos e, a concentração da hemoglobina. A contagem de linfócitos e neutrófilos também é essencial para avaliação imunológica.

O compromisso renal também deverá ser avaliado. O SOF pode ser administrado em doentes que possuem um compromisso renal ligeiro a moderado. A dose recomendada de SOF e a segurança não foram avaliadas em doentes com compromisso renal grave (velocidade de filtração glomerular estimada [VFGe] $<30\text{ml/min/1,73m}^2$) ou que possuem uma doença renal terminal e necessitam de hemodiálise, não sendo recomendado a este grupo de doentes. Caso a depuração da creatinina seja menor que 50 ml/minuto, a RBV só deve ser usada caso seja mesmo indispensável, uma vez que não há dados suficientes relativos à eficácia, segurança e farmacocinética neste grupo de doentes (8,11).

Como o VHC provoca muitos danos a nível hepático a função hepática deve ser bem estudada antes do início do tratamento através da avaliação dos seguintes parâmetros, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), tempo de protrombina,

albumina, bilirrubina total, fosfatase alcalina, gama GT, INR, e ainda o nível de fibrose hepática (2).

Também deve ser avaliada a concentração da hormona estimulante da tiróide (TSH), uma vez que a tiroidite auto-imune pode ser causada ou exacerbada pelo PEG-INF. A análise da concentração sérica de cloro, sódio e potássio também é importante para avaliação do equilíbrio hidroeletrolítico (2).

A genotipagem deve ser realizada antes do começo do tratamento uma vez que permite conhecer o genótipo e o subtipo de VHC que coloniza cada doente, conseguindo-se adequar o tratamento (2).

Nas semanas 4, 8 e 12, ou seja até metade do tratamento, caso este se prolongue até às 24 semanas deve-se avaliar a concentração de ALT, AST e TSH (caso o tratamento inclua PEG-INT). A avaliação das aminotransferases é importante para perceber se as lesões hepáticas estão a diminuir, indicando o sucesso ou não do tratamento (2).

Ao longo do tratamento, há parâmetros que tem de ser monitorizados para avaliar tanto a segurança como a eficácia do SOF e dos medicamentos coadministrados com este (RBV e PEG-INT).

Aconselha-se uma avaliação da hemoglobina quando o SOF é coadministrado com a RBV, uma vez que a dose de RBV necessita de ser reajustada para 600mg/dia ou até mesmo suspensão caso haja uma redução significativa da concentração de hemoglobina (12).

Devido aos efeitos adversos observados com a coadministração de SOF com RBV e PEG-INT, deverá ser monitorizada a hemoglobina, a contagem de linfócitos, neutrófilos e de plaquetas uma vez que a anemia, a neutropenia, a diminuição da contagem de linfócitos e de plaquetas são muito frequentes (8).

Muitas vezes é observado um aumento da concentração da bilirrubina, devendo fazer-se um controlo da bilirrubina total (8).

Antes de começar e ao longo do tratamento avalia-se também o ARN do VHC, com o objetivo de avaliar a resposta virológica, conforme a proposta da tabela I.

Tabela I - Proposta de avaliação do ARN-VHC.

Parâmetros a Monitorizar	Val. Referência	0	4	8	12	24
ARN-VHC	<80MUI/mL					
	>80MUI/mL					
	<50 UI/mL					
	Red 2log10					
	Red <2log10					
	>100 UI/mL					

Descontinuar toda a terapêutica se RNA VHC > 100

Apresento de seguida uma proposta na tabela 2 de calendário de monitorização da efetividade e segurança que deve ser realizado ao longo do tratamento com SOF e RVB em coadministração ou não com o PEG-INT.

Tabela 2 - Proposta de calendário de monitorização da eficácia e segurança do SOF.

Medicamento	Dose / Freq	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
SOF																									
RBV																									
PEG-INT																									
Parâmetros a Monitorizar	Val. Referência	0	4	8	12	16	20	24																	
Linfócitos	>1,5 <4,0x10 ⁶ /μL																								
Neutrófilos	>2,0 <7,0x10 ⁶ /μL																								
Eritrócitos*	H 4,5-5,5x10 ¹² /L; M 3,8-4,8x10 ¹² /L (10 ⁶ /μL)																								
Hemoglobina*	H 13 <17 g/dL; M 12 <15 g/dL																								
TSH	>0,4 <4,0 μUI/mL																								
Plaquetas*	>150 <400x10 ⁹ /L																								
Taxa Filtração Glom. Estimada	60 mL/min/1,73m																								
ALT/GPT	H <45U/L; M <34U/L																								
AST/GOT	H <35U/L; M <31U/L																								
Gama GT	H <55U/L; M <38U/L																								
Fosf. Alcalina	>30 <120 U/L																								
Bilirrubina Total	>0,3 <1,2 mg/dL																								
T Protrombina	>12 <17,4s																								
INR	>0,85 <1,34																								
Albumina	>3,5 <5,2 g/dL																								
Creatinina	H >0,72 <1,18mg/dL; M >0,55 <1,02mg/dL																								
Potássio	>3,5 <5,1 mmol/L																								
Cloro	>101 <109mmol/L																								
Sódio	>136 <146 mmol/L																								

*Apenas se estiver a tomar Ribavirina

1.2. Combinação de Sofosbuvir com Ledipasvir

1.2.1. Informações Gerais

O Ledipasvir (LDV) é um agente antiviral de ação direta de 2^a geração capaz de inibir a polimerase NS5A. Esta enzima não possui atividade enzimática, mas é essencial no processo de replicação do vírus (10).

O LDV não está disponível isoladamente numa formulação, apenas existe numa combinação com o SOF. Esta combinação de dose fixa foi a primeira a ser aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), a poder ser usada em monoterapia, num tratamento totalmente livre de PEG-INT. A combinação de SOF com LDV é comercializada por Gilead Sciences Limited, e apresenta-se na forma de comprimidos revestidos por película, em que

cada um possui 400 mg de SOF e 90 mg de LDV, tendo Harvoni® como nome comercial (10,12).

Prevê-se que o SOF/LDV tenha um grande impacto no tratamento da Hepatite C uma vez que os tratamentos são mais curtos, há uma melhoria das taxas de SVR e a dose fixa em comprimidos é bem tolerada pelos doentes (10).

O SOF/LDV está indicado para o tratamento da Hepatite C crónica em adultos e, pode ser usado em monoterapia ou então coadministrado com a RBV em tratamentos de duração variável, dependendo da evolução da doença e do genótipo do VHC (12). No anexo VIII, pode ser consultada uma tabela que contempla as diferentes combinações de terapêutica e a respetiva duração do tratamento para as diversas situações possíveis.

1.2.2. Eficácia

O aparecimento do LDV promete ser um grande passo na cura da Hepatite C com o mínimo de efeitos secundários. Com ele consegue-se um tratamento em que há uma associação de dois AAD de 2ª geração (SOF com LDV, por exemplo) com ou sem a associação da RBV, conseguindo ter uma terapêutica muito eficaz e sem a presença do PEG-INT.

Apesar de ser um princípio ativo bastante recente, a eficácia e segurança da combinação de dose fixa SOF/LDV já estão estudadas, estando já comercializado em Portugal.

No anexo IX, podem ser observados os resultados de diversos estudos de avaliação da eficácia do LDV/SOF, em doentes naïve e doentes cujo tratamento anterior tenha falhado. A medida de eficácia utilizada é a resposta virológica mantida nas 12 depois do término do tratamento.

Neste, momento ainda não existem dados suficientes que sustentem a eficácia do LDV/SOF no G2, G5 e G6 (12).

A análise destes dados permite concluir que, o SOF/LDV mostra ser um fármaco com uma eficácia bastante elevada mesmo quando é usado sem a combinação com a RBV.

1.2.3. Segurança

Uma vez que o LDV não existe numa formulação isolada, foi avaliada a sua segurança na combinação de dose fixa de SOF/LDV, havendo diversos ensaios de fase II e III a estudarem o perfil de segurança do LDV/SOF

No ensaio clínico, designado de ION-1, os resultados mostram que o LDV/SOF é bem tolerado por todos os doentes. Nos braços onde o tratamento se realizou por 24 semanas, 4 doentes (1,8%) do grupo do SOF/LDV e 6 doentes (2,8%) do grupo do LDV/SOF em combinação com a RBV descontinuaram a terapêutica devido a reações adversas. No geral, a maior parte dos doentes (79% a 92%) experienciaram pelo menos uma reação adversa durante o tratamento. Também se verificou que há uma maior frequência das reações adversas quando o tratamento é de 24 semanas em comparação com o tratamento de 12 semanas. As reações adversas graves mais frequentes incluem celulite, dor no peito, dor no peito não cardíaca, pneumonia, fratura da mão e gastroenterite (10).

No ION-2, o fármaco mostrou ser muito bem tolerado. A maioria dos doentes (67% a 90%), em todos os tratamentos, experienciaram pelo menos uma reação adversa. Nos braços em que a duração do tratamento era de 12 semanas nenhum doente abandonou o tratamento por aparecimento de uma reação adversa, porém 6% dos doentes abandonaram o tratamento nos braços em que o tratamento se prolongava por 24 semanas. As reações adversas graves incluem colecistite aguda, convulsões, encefalopatia hepática, dor no peito não cardíaca, hemorragia gastrointestinal superior, prolapso vaginal, angina estável, protusão de disco vertebral, e espondilolistese (10).

No ION-3 apenas três dos doentes interromperam o tratamento devido ao aparecimento de reações adversas, em que dois deles pertenciam ao braço do tratamento de duração mais curta (12 semanas). A maioria dos doentes (67% a 76%) experienciou uma reação adversa, tendo sido as reações adversas graves semelhantes às observadas em ION-1 (10).

Os doentes tratados com LDV/SOF podem sentir dores de cabeça, fadiga, náuseas, insónias e diarreia, sendo a sua frequência ligeiramente superior nos grupos em que a duração da terapêutica é maior. A taxa de reações adversas graves observadas nos diversos estudos variam entre 0 a 8%, e são semelhantes entre os doentes naïve e os doentes cujo tratamento anterior tenha falhado, sendo ligeiramente superior nos tratamentos de maior duração. A interrupção da terapêutica apresenta uma taxa entre 0 a 2%. A taxa de reações adversas é inferior ou semelhante quando tratados apenas com o LDV/SOF quando comparado como tratamento em associação com a RBV (10).

No estudo em que se avaliou a eficácia do LDV/SOF em doentes co-infetados com o VHC de GI e o VIH, verificou-se que a taxa de adesão à terapêutica foi elevada, mostrando uma boa tolerabilidade do medicamento. As reações adversas mais frequentes foram

congestão nasal, mialgia, dor de cabeça, fadiga, neutropenia, pneumonia, e aumento da AST. A taxa de abandono do tratamento foi de 0% (13).

A análise destes dados permite concluir que o LDV/SOF é um fármaco bastante seguro uma vez que apresenta uma taxa de reações adversas e interrupção da terapêutica muito baixa.

Assim, o LDV/SOF comparado com outros fármacos utilizados no tratamento da Hepatite C apresenta muito poucas reações adversas. As únicas relatadas com muita frequência (1/10) foram cefaleias e fadiga (12).

Quando há a coadministração de LDV/SOF com a RBV, as reações adversas encaixam no perfil de segurança da RBV, sem agravamento ou aumento de frequência das mesmas (12).

1.2.4. Interações

Tanto o Sofosbuvir como o Ledipasvir são substratos da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao cancro da mana (BCRP). Sendo assim a coadministração do LDV/SOF com indutores da P-gp (ex. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, rifapentina, fenitoína e hipericão) não é recomendada porque diminui a concentração e, por conseguinte diminui o efeito terapêutico do SOF/LDV. O LDV é um inibidor do transportador de fármaco P-gp e da BCRP e pode aumentar a absorção intestinal de substratos destes transportadores quando administrados concomitantemente. Por outro lado o LDV/SOF pode ser administrado com inibidores da P-gp e/ou BCRP, uma vez que não há alterações significativas (10,12).

Ensaio *in vitro* indicam que o LDV pode ser um fraco indutor de enzimas metabolizadoras como a CYP3A4, a CYP2C e a UGT1A, pelo que pode aumentar a concentração dos fármacos metabolizados por estas enzimas. O LDV também mostrou, *in vitro*, que é inibidor das isoenzimas CYP3A4 e a UGT1A1 intestinais, levando a uma monitorização cuidadosa de fármacos metabolizados por estas isoenzimas e com margem terapêutica estreita (ex. digoxina e etexilato de dabigatrano) (10,12).

Muitas vezes os doentes portadores de VHC estão co-infetados com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Quando o regime antirretroviral contra o de HIV inclui tenofovir com um intensificador farmacocinético (ex. ritonavir, cobicistate) é necessário usar o LDV/SOF com especial cuidado, uma vez que este aumenta a exposição de tenofovir. Nestas situações os doentes devem ser monitorizados para a deteção de reações adversas relacionadas com o tenofovir, principalmente a nível renal. Na coadministração de LDV/SOF

com atazanavir potenciado, as concentrações de atazanavir aumentam, com o risco de um aumento da bilirrubina, que pode ser potenciado se a RBV também fizer parte do tratamento contra o VHC (10,12).

A utilização concomitante de estatinas com o LDV/SOF pode aumentar a concentração da estatina, o que aumenta o risco de miopatia e rabdomiólise (10,12).

A solubilidade do LDV altera de acordo com o pH do meio, havendo diminuição da solubilidade com o aumento do pH gástrico. Assim, prevê-se que com a utilização de fármacos antiácidos (aumento do pH gástrico) haja uma diminuição da concentração de LDV, recomendando-se a separação, de pelo menos 4 horas, entre a toma do antiácido e a do LDV/SOF (10,12).

A coadministração do Simeprevir com o LDV/SOF não é recomendada uma vez que há aumento das concentrações de SOF, LDV e SMV (10,12).

No anexo X, apresenta-se uma tabela com informação organizada relativa às interações que possam ocorrer entre o LDV/SOF e outro medicamento quando tomados concomitantemente.

1.2.5. Parâmetros clínicos a monitorizar

Antes do início do tratamento aconselha-se a realização de análises para avaliar a parte hematológica e, a função renal e hepática, e também de análises mais específicas, serológicas e moleculares, direcionadas para o VHC, incluindo a sua genotipagem (2).

A nível hematológico deve-se realizar a contagem de plaquetas e eritrócitos e, a concentração da hemoglobina (2).

A avaliação da função renal é essencial, uma vez que a utilização do LDV/SOF está condicionada em doentes com compromisso renal grave ($[VFGe] < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ou com doença renal terminal, pois não há dados suficientes relativos à eficácia, segurança e farmacocinética para este grupo de doentes. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não é necessário ajustes posológicos. Quando a RBV também é inserida no tratamento é necessário ter especial atenção à depuração da creatinina, pelo que a RBV não é aconselhada a doentes com depuração da creatinina menor de 50 ml/minuto devido à falta de dados relativos à eficácia, segurança e farmacocinética nesta situação. Deve avaliar-se a creatinina sérica e a sua depuração, e, calcular a VFGe (11,12).

O órgão alvo do VHC é o fígado por isso tem de ser estudada a função hepática antes do início do tratamento através dos seguintes testes, ALT, AST, bilirrubina total,

albumina, fosfatase alcalina, tempo de protrombina, INR, e ainda da avaliação do nível de fibrose hepática (2).

Com o objetivo de adequar o tratamento ao VHC que coloniza cada doente, a genotipagem é um exame essencial, a realizar antes do começo do tratamento, na tentativa de alcançar melhores resultados com uma terapêutica personalizada (2).

Ao longo do tratamento deve avaliar-se a concentração de ALT e AST. A avaliação das aminotransferases é importante para perceber se as lesões hepáticas estão a diminuir, indicando o sucesso ou não do tratamento (2).

Aconselha-se uma avaliação da hemoglobina, até ao término do tratamento, quando o SOF/LDV é coadministrado com a RBV, uma vez que a dose de RBV necessita de ser reajustada para 600mg/dia ou até mesmo descontinuada caso haja uma redução significativa da concentração de hemoglobina. A contagem de plaquetas também deve ser efetuada, até à última semana de tratamento uma vez que a RBV pode provocar trombocitopenia (11).

Antes do início e ao longo do tratamento avalia-se também a carga viral com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento, como proposto na tabela I (2).

Na tabela 3 encontra-se uma proposta de calendário de monitorização da eficácia e segurança que deve ser realizado ao longo do tratamento com SOF/LDV em coadministração ou não com a RBV.

Tabela 3 - Proposta de monitorização clínica da eficácia e segurança do LDV/SOF.

Medicamento	Dose / Freq	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
SOF/LDV																									
RBV																									
Parâm. Clin	Val. Referência	0	4	8	12	16	20	24																	
Eritrócitos*	H 4,5-5,5x10 ¹² /L; M 3,8-4,8x10 ¹² /L (10 ⁶ /µL)																								
Hemoglobina*	H 13 <17 g/dL; M 12 <15 g/dL																								
Plaquetas*	>150 <400x10 ⁹ /L																								
Taxa Filtração Glum. Estimada	60 mL/min/1,73m																								
ALT/GPT	H <45U/L; M <34U/L																								
AST/GOT	H <35U/L; M <31U/L																								
Gama GT	H <55U/L; M <38U/L																								
Fosf. Alcalina	>30 <120 U/L																								
T Protrombina	>12 <17,4s																								
INR	>0,85 <1,34																								
Albumina	>3,5 <5,2 g/dL																								
Creatinina	H >0,72 <1,18mg/dL; M >0,55 <1,02mg/dL																								
Depuração creatinina	50 mL/min																								
Potássio	>3,5 <5,1 mmol/L																								
Cloro	>101 <109mmol/L																								

*Apenas se estiver a tomar ribavirina

2. Análise comparada

Nos estudos apresentados anteriormente verificamos que as terapêuticas com o SOF ou com o LDV/SOF eram muito eficazes e seguras, porém não fizemos a comparação entre estas terapêuticas e todas as outras que estão disponíveis.

Assim, este ponto tem como objetivo fazer uma comparação em termos de eficácia, segurança e custos entre todas as terapêuticas existentes para o tratamento da Hepatite C.

2.1. Eficácia e Segurança

Uma meta-análise, publicada no “World Journal of Hepatology”, em abril de 2015, pretendeu avaliar e comparar a eficácia e segurança nos mais recentes agentes antivirais diretos (AAD) comparando-os com os tratamentos já existentes, em doentes naïve e em doentes em que a terapêutica anterior tenha falhado (Anexo XI) (14).

Neste estudo, a eficácia foi avaliada através da taxa de SVR, que é definida como a ausência de ARN do VHC detetável no sangue ou no soro por pelo menos 24 semanas depois do término do tratamento. A segurança foi avaliada pelo aparecimento de reações adversas graves (SAE) e pela taxa de descontinuidade do tratamento devido a efeitos adversos (Anexo XI) (14).

O estudo incluiu vários braços com regimes terapêuticos diferentes, entre os quais PEG-INT com RBV, TEL ou BOC com PEG-INT e RBV, SOF ou SIM com PEG-INT e RBV, antivirais diretos de 2ª geração (SIM, SOF, LDV e DCV) com RBV, e dois AAD de 2ª geração sem a combinação com PEG-INT e RVB, em doentes naïve e em doentes cujo tratamento anterior tenha falhado (Anexo XI) (14).

Nos doentes naïve pode-se verificar uma taxa de SVR de 49,3% e uma taxa de reações adversas graves de 10,1%. Com o aparecimento da 1ª geração de AAD, o TEL e o BOC, verificou-se um aumento da taxa de SVR para 74,5%, quando combinados com ao PEG-INT e a RVB, e uma diminuição da taxa de SAE para 9,4%. A 2ª geração de AAD, quando combinados com a RBV, veio trazer uma melhoria significativa da eficácia, como uma taxa de SVR de 92,3%, havendo também uma diminuição da taxa de SAE para 3,3%. Ao combinar 2 AAD de 2ª geração, sem o uso do PEG-INT e da RBV, observa-se um novo aumento das taxas de SVR para 96,4%, e uma diminuição da taxa de SAE para 2,3%. Comparando os esquemas terapêuticos com e sem RBV observa-se que a adição de RBV não traz grandes vantagens ao nível das taxas de SVR, mas sim um aumento na taxa de SAE (Anexo XI) (14).

Nos doentes em que o tratamento anterior tenha falhado, a terapêutica de PEG-INT com RBV, a taxa de SVR é muito baixa, 18,5%, e uma taxa de SAE elevada, 7,9%. Quando ao PEG-INT e à RBV se adicionou um AAD de 1ª geração houve um aumento da taxa de SVR para 62,6% e da taxa de SAE para 13,7%. Ao associar um AAD de 2ª geração à RBV verifica-se uma elevada taxa de SVR, 95,9%, e uma reduzida taxa de SAE, 3,3%. Porém, quando se combina dois AAD de 2ª geração sem a associação com o PEG-INT e a RBV a taxa de SVR desce para 94,1%, e a taxa de SAE também baixa para 2,3%. Conclui-se assim, que nos doentes já tratados anteriormente, o tratamento com a associação de dois AAD, não traz vantagens, uma vez que é menos eficaz do que o tratamento que inclui um AAD de 2ª geração e a RBV (Anexo XI) (14).

As taxas de interrupção da terapêutica, por aparecimento das reações adversas, são muito mais baixas quando o tratamento inclui AAD de 2ª geração sem a associação de PEG-INT e RBV (Anexo XI) (14).

Conclui-se que os AAD de 2ª geração, principalmente quando se associam dois fármacos da desta classe, vieram revolucionar o tratamento para a hepatite C, uma vez que apresentam taxas de SVR muito elevadas, próximas dos 100%, e taxas de SAE e de interrupção da terapêutica devido a SAE muito reduzidas, quase nulas. A terapêutica com os AAD também apresenta uma melhor adesão à terapêutica, visto que a toma é uma vez por dia, e por via oral.

2.2. Custos

Para avaliar uma nova terapêutica a implementar a avaliação da sua eficácia e segurança tem de ser complementada com a avaliação dos custos associados a todo o tratamento, para decidir relativamente ao seu valor terapêutico acrescentado por uma forma mais correta (15).

A relação custo-eficácia do SOF em associação com o PEG-INT e a RBV foi avaliada num estudo designado de “Cost-effectiveness analysis of Sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype I infection”, foi publicado em 28 de julho de 2014, faz uma análise orientada ao custo benefício do SOF com a RBV e o PEG-INT no tratamento da Hepatite C em doentes infetados com o GI, e incluiu os custos relacionados com o medicamento, a monitorização do tratamento, efeitos adversos e estados de saúde (complicações, por exemplo) (15).

Esta combinação mostra-se favorável em comparação com os tratamentos anteriormente disponíveis uma vez que, está associado a uma baixa incidência de complicações hepáticas, transplante hepático e morte relacionada com o VHC (15).

Os resultados desta análise por custo incremental de Anos de Vida Ajustados à Qualidade (QALY) indicam que o SOF com a RBV e o PEG-INT era até à data a opção mais económica disponível. A taxa incremental de custo-efetividade (ICER) para o tratamento com SOF de doentes naïve com o GI foi de 6000 dólares/QALY quando comparado com a ausência de tratamento, sendo inferior ao limite comumente aceitável a pagar de 50 000 dólares/QALY, nos EUA (15).

Logo, a combinação do SOF com a RBV e o PEG-INT, mostra-se uma opção economicamente vantajosa uma vez que apresenta uma taxa de sucesso muito elevada e taxas baixas de SAE, havendo menos gastos com as reações adversas, a progressão da doença e complicações hepáticas (15).

Com a descoberta de novos AAD de 2ª geração houve o surgimento LDV/SOF e houve a necessidade de estudar o custo-efetividade deste novo fármaco. O estudo que efetuou esta avaliação denominado “Cost- effectiveness of all-oral Ledipasvir/Sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1” foi publicado em janeiro de 2015, que faz essa avaliação, incluindo doentes naïve e doentes cujo tratamento anterior tenha falhado, com ou sem cirrose (30).

Este estudo inclui gastos com a medicação, a monitorização clínica, os efeitos adversos, e os estados de saúde (16).

A terapêutica com o LDV/SOF é uma terapêutica livre de PEG-INT, podendo ou não ter em associação a RBV, estando associada a resultados económicos muito favoráveis, para todos os doentes, uma vez que está associada a menos custos com o agravamento da doença, a uma maior taxa de sucesso, e a uma taxa de SAE muito reduzida. O tratamento com LDV/SOF associado a RBV por 12 semanas comparando com o tratamento com LDV/SOF por 24 semanas, mostra-se menos eficaz, mas é mais barato e de menor duração, conseguindo alcançar resultados económicos mais favoráveis (16).

Com este estudo conclui-se que o LDV/SOF é um fármaco economicamente rentável porque consegue-se obter muito bons resultados, incluindo em doentes difíceis de tratar, com tratamentos de duração relativamente curtas (16).

Em Portugal, tanto o SOF como o LDV/SOF estão a ser usados, nos hospitais, para o tratamento de doentes com hepatite C.

Cada embalagem de SOF, com 28 comprimidos, custa 16.142,16 euros, sendo que são necessárias pelo menos três para completar um tratamento de 12 semanas. No caso do LDV/SOF, cada embalagem com 28 comprimidos, custa 20.031,62 euros, pelo que são necessárias pelo menos três caixas para completar um tratamento de 12 semanas.

Porém os tratamentos podem ser prolongados até 24 semanas, e muitas vezes incluem a combinação do SOF ou do LDV/SOF com a RBV e/ou o PEG-INT, o que vai encarecer muito a terapêutica.

No Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) estão a ser tratados, desde janeiro de 2015, 42 doentes com SOF e 199 doentes com LDV, o que faz um total de 241 doentes.

No grupo de doentes que tem como terapêutica o SOF, 8 fazem associação com o Daclatasvir, 1 com o Simeprevir (12 sem), e 33 com a RBV, prevendo-se um gasto de 9.190.417,00 euros.

A maioria dos doentes que fazem o LDV/SOF não faz a associação com a RBV, prevendo-se um gasto de 13.321.707,00 euros.

Como se pode verificar todos estes tratamentos são muito caros, mas os estudos de avaliação da relação custo-efetividade defendem a sua rentabilidade pois, apresentam elevada taxa de eficácia e segurança.

3. Perspetivas Futuras

Os protocolos mais recentes para o tratamento da hepatite C têm atingido taxas de SVR muito elevadas, mas já há estudos para o desenvolvimento de um novo fármaco, o Holkira[®], e de uma vacina preventiva.

O Holkira[®] combina três AAD com mecanismos de ação diferentes, ombitasvir, paritaprevir e ritonavir, com o dasabuvir. Este fármaco foi recentemente aprovado pela “Health Canada” para o tratamento de adulto com o GI, em combinação ou não com a RBV, dependendo da presença ou não de cirrose, respetivamente. O tratamento com o Holkira[®] é livre de PEG-INT, eliminando-se todas as reações adversas, que são muitas, provocadas por esta classe de medicamentos (17).

Em estudos, após um tratamento de 12 semanas com este novo fármaco em combinação ou não com a RBV, a SVR depois de 12 semanas do término do tratamento, variou entre os 90,2% e os 100%. Os efeitos adversos mais reportados foram fadiga, náuseas e dor de cabeça e o de abandono do tratamento foi muito baixo, variando entre 0% a 2,3% (17).

Apesar de haver terapêuticas mais recentes com SVR muito próximas dos 100% e com reduzidos efeitos secundários, há sempre grupos, com características específicas, que não respondem ao tratamento, sendo, no presente, o primordial objetivo, encontrar uma vacina preventiva para a hepatite C.

Até à data já se realizaram vários estudos para se tentar encontrar uma vacina para a hepatite C através do uso de proteínas recombinantes, vetores virais, partículas semelhantes a vírus e o ADN do plasmídeo, mas ainda não se descobriu uma fórmula realmente eficaz para a prevenção da Hepatite C (18).

Num estudo foi usado um adenovírus como indutor, conhecido e capaz de desenvolver respostas potentes de células T, com uma proteína recombinante, HCV E1E2, previamente estudada como indutora de respostas através de anticorpos neutralizantes, avaliando-se o potencial de indução das células B e T específicas para o VHC. Nele foi usada a proteína estrutural com o adenovírus, mas levou a uma elevação pouco significativa dos anticorpos específicos para o VHC. Para melhorar a resposta juntou-se à proteína estrutural uma proteína adjuvante capaz de melhorar a resposta imunitária (18).

A utilização de nanocorpos contra as proteínas estruturais também já foi estudada, sugerindo-se a sua utilização no tratamento da hepatite C como adjuvante dos AAD (18).

Todos os estudos efetuados trazem novos conhecimentos sobre esta temática, mas apesar de todos os estudos, ainda não se conseguiu encontrar uma vacina que seja realmente eficaz na prevenção da hepatite C.

Conclusão

A hepatite C é uma doença que afeta uma grande parte da população e com taxas de prevalência significativas mesmo nos países desenvolvidos.

A sua cura torna-se complicada, por no seu estado inicial a maior parte das vezes ser uma doença assintomática, por não existir um tratamento 100% eficaz, e ainda pela falta de adesão à terapêutica, sobretudo com os tratamentos que incluem o PEG-INT.

Os tratamentos mais antigos apresentavam uma reduzida eficácia e segurança, tendo resultados pouco positivos, e muitas vezes com o registo de abandono da terapêutica devido às reações adversas. No presente, existem terapêuticas com o uso apenas de AAD e sem o PEG-INT, que aumentaram bruscamente a eficácia, e diminuíram a duração do tratamento e o número e a frequência de efeitos secundários, levando a uma melhor adesão à terapêutica.

Mas apesar de todos os estudos ainda não se encontra no mercado uma vacina preventiva, nem um medicamento 100% eficaz. Torna-se assim essencial reduzir a taxa de transmissão desta doença, sensibilizando a população para a adoção de medidas preventivas para a não transmissão da hepatite C, seja ao nível hospitalar como comunitário.

Na minha opinião, o farmacêutico, como profissional de saúde, tem de intervir na sociedade e nos meios hospitalares, promovendo campanhas de sensibilização com o objetivo de diminuir a transmissão desta patologia, uma vez que ainda não existe outro meio para a sua prevenção.

O farmacêutico também se torna essencial no acompanhamento do tratamento, sendo responsável pela monitorização da efetividade e segurança dos medicamentos, detetando precocemente qualquer problema, tanto ao nível da eficácia como da segurança, sempre com o objetivo de resolver os problemas relacionados com a terapêutica e promover uma boa adesão à terapêutica.

No meu ver a adesão à terapêutica é uma das armas mais poderosas para atingir bons resultados, cabendo aos profissionais de saúde a sua promoção, para que haja cada vez menos abandonos à terapêutica.

No desenvolver desta monografia, consegui atingir todos os objetivos propostos inicialmente, tomando conhecimento, de uma forma geral, de todos os fármacos existentes para a hepatite C, e de uma forma aprofundada conhecer os novos fármacos, SOF e LDV/SOF, comparando a sua eficácia e segurança entre eles, como também com o resto da terapêutica já existente.

Com a realização desta monografia, chego à conclusão que ainda há muito mais a fazer pela saúde da população, tanto ao nível do desenvolvimento de novas moléculas e de novas formas de combate e prevenção de doenças, como também com a simples forma de sensibilização da população na prática de atitudes mais corretas que levem à diminuição da taxa de transmissão e de prevalência de algumas doenças.

Bibliografia

- (1) ANJO, J. [et al]. – O impacto da hepatite C em Portugal. Jornal Português de Gastreenterologia. [Em linha]. Vol. 21, n.º 2 (2014), p. 44–54. [Consult. 19 fev. 2015]. Disponível na Internet: <URL: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90299267&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=347&ty=152&accion=L&origen=elsevierpt%20&web=www.elsevier.pt&lan=pt&fichero=347v21n02a90299267pdf001.pdf >. ISSN 08728178
- (2) MASSACHUSETTS. EBSCO Health – **DYNAMED PLUS** [Em linha]. Massachusetts: EBSCO Health, 1944-. [Consult. 18 dez. 2014]. Disponível em WWW: <URL: <http://web.a.ebscohost.com/...3&hid=4204&bdata=JnNpdGU9ZHluYWl1ZCIsaXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#db=dme&AN=115157> >
- (3) LEE, Mei-Hsuan [et al.] – Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. World Journal of Gastroenterology. [Em linha]. Vol.20, n.º28, p. 9270-9280. [Consult. 19 de fev. 2015]. Disponível na Internet: <URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110557/> >. ISSN 2219-2840.
- (4) DECRETO-LEI n.º 216-A/2015. D.R. II Série. 72 (14-04-15) 9128.
- (5) SARRAZIN, Christoph [et al.] – Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. Antiviral Research. [Em linha]. Vol. 116 (2015), p. 10-16. [Consult. 11 maio 2015]. Disponível na Internet: <URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354215000042> >. ISSN 01663542.
- (6) COMISSÃO NACIONAL DE FARMÁCIA TERAPÊUTICA – Algoritmo de tratamento na Hepatite C Crónica. (2014). [Consult. 19 de fev. 2015].
- (7) LAWITZ, Eric [et al.] – Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. The Lancet Infectious Diseases. [Em linha]. Vol. 13, n.º 5 (2013), p. 401 – 408. [Consult. 19 de fev. 2015]. Disponível na Internet: <URL: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70033-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70033-1/abstract) >.
- (8) GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL, Ltd. – Resumo das características do medicamento : Sovaldi 400 mg comprimidos revestidos por película. [Em linha]. [Consult. 19 de fev. 2015]. Disponível na Internet: <URL: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf >.

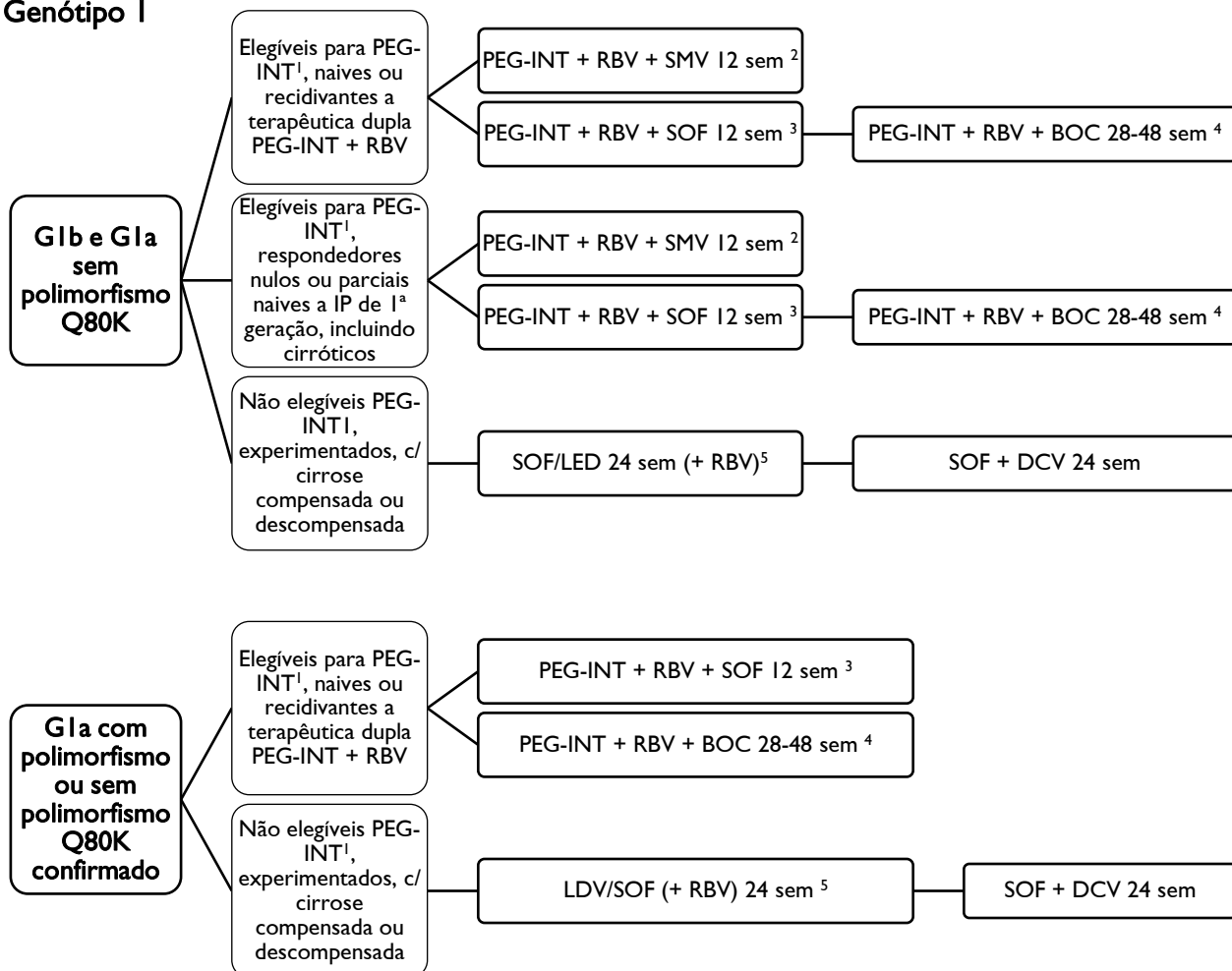
- (9) Keating, Gillian M.; Vaidya, Asha – Sofosbuvir: First Global Approval. R&d Insight Report. Suíça. Vol. 74 (2014), p. 273-282.
- (10) SMITH, Michael A. – Ledipasvir-Sofosbuvir: Interferon-/Ribavirin-Free Regimen for Chronic Hepatitis C Virus Infection. Annals of Pharmacotherapy. (2014), p. 1-8.
- (11) ROCHE FARMACÊUTICA QUÍMICA, Lda. – Resumo das características do medicamento: Copegus 200 mg comprimidos revestidos por película. [Em linha]. [Consult. 19 de fev. 2015]. Disponível na Internet: <URL: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34365&tipo_doc=rcm >.
- (12) GILEAD SCIENCES LIMITED – Resumo das características do medicamento : Harvoni 90 mg/400 mg comprimidos revestidos por película. [Em linha]. [Consult. 19 de fev. 2015]. Disponível na Internet: <URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141117130011/anx_130011_pt.pdf >
- (13) OSINUSI, Anu [et. al.] – Virologic Response Following Combined Ledipasvir and Sofosbuvir Administration in Patients With HCV Genotype 1 and HIV Co-infection. The Journal of the American Medical Association. [Em linha]. Vol. 313, n.º12 (2015), p. 1232-1239. [Consult. 11 maio. 2015]. Disponível na Internet: <URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2173266> >
- (14) BANSAL, Siddharth [et. al.] – Impact of all oral anti-hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. World Journal of Hepatology. [Em linha]. Vol.7, n.º 5 (2015), p. 806-813. [Consult. 11 maio de 2015]. Disponível na Internet: <URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404386/> >. ISSN 1948-5182.
- (15) SAAB, S. [et. al.] – Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. [Em linha]. Vol. 40 (2014), p. 657-675. [Consult. 11 maio 2015]. Disponível na Internet: <URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12871/abstract;jsessionid=45B30A50C5291E7775A3C43FA432F19D.f04t02> >. ISSN 1365-2036.
- (16) YOUNOSSI, Z. M. [et. al.] – Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. [Em linha]. Vol. 41 (2015), p. 544-563. [Consult. 11 maio 2015]. Disponível na Internet: <URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13081/abstract>>. ISSN 1365-2036.

- (17) CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – Holkira (Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence. Rapid Response Reportd. [Em linha]. (2015). [Consult. 11 maio 2015]. Disponível na Internet: <URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072258/pdf/TOC.pdf> >
- (18) CHMIELEWSKA, Alicja M. – Combined Adenovirus Vector and Hepatitis C Virus Envelope Protein Prime-Boost Regimen Elicits T Cell and Neutralizing Antibody Immune Responses. Journal of Virology. [Em linha]. Vol. 88, n.º 10 (2014), p. 5502-5510. [Consult. 11 maio 2015]. Disponível na Internet: <URL: <http://jvi.asm.org/content/88/10/5502.long>>. ISSN: 1098-5514.

Anexos

Anexo I – Algoritmo de tratamento da Hepatite C crónica aprovado em reunião plenária da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de 19-12-2014, encontrando-se atualmente em discussão em função da rápida evolução verificada no tratamento da patologia em causa (6).

Genótipo I



¹ Não elegibilidade para PEG-INF:

- Contraindicação a PEG-INT, de acordo com o RCM.
- Intolerância a PEG-INT, de acordo com o RCM.

² A terapêutica tripla com simeprevir deve ser seguida da administração de PEG-INT+RBV por um período de adicional de 12 semanas (em doentes naíves ou recidivantes, incluindo cirróticos) ou 36 semanas (em doentes respondedores parciais ou nulos, incluindo cirróticos).

³ Ausência de estudos em doentes recidivantes (ou sem resposta a tratamento prévio).

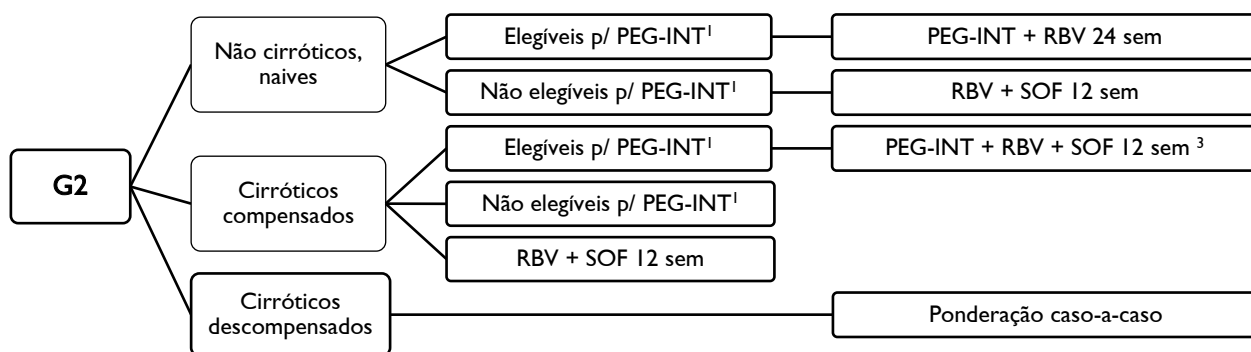
⁴ Inclui lead-in PEG-INT + RBV 4 semanas. Dependendo dos resultados ARN-VHC na semana 8 e 24, o tratamento com terapêutica tripla pode ser prolongado até às 36 semanas, seguido do PEG-INT + RBV por 12 semanas adicionais (totalizando 48 semanas de tratamento).

⁵ Doentes com cirrose descompensada devem fazer o esquema terapêutico SOF + LED + RBV, exceto se forem não respondedores prévios ou intolerantes à ribavirina. Neste caso, devem fazer SOF +DCV.

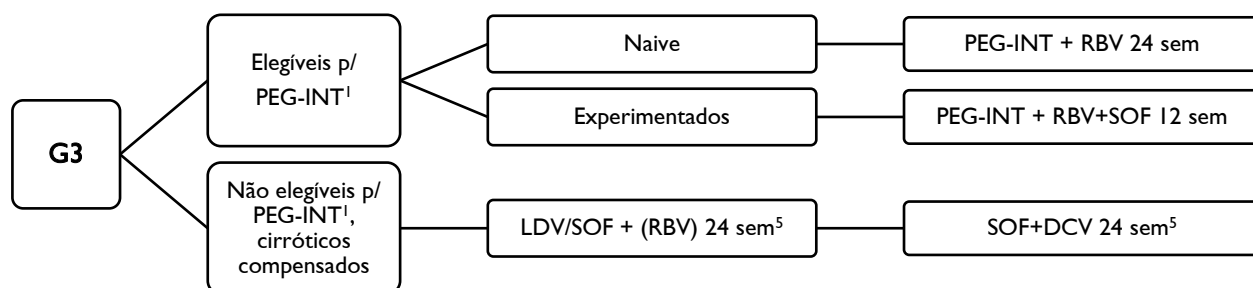
⁶ 12 semanas para doentes naíves.

⁷ Ausência de estudos com este esquema terapêutico em doentes no transplante.

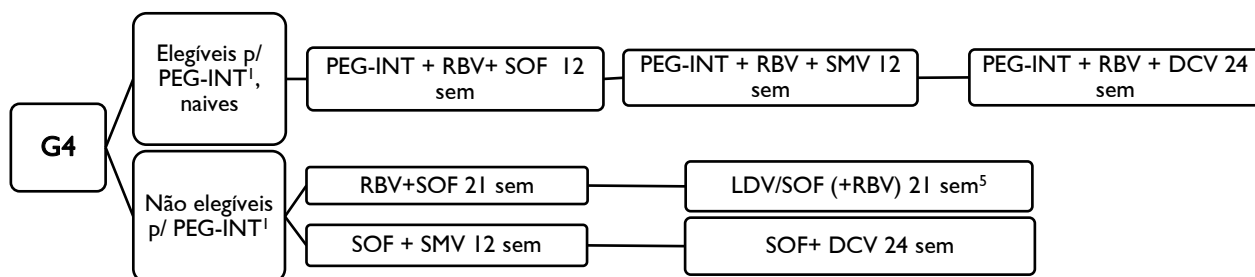
Genótipo 2



Genótipo 3



Genótipo 4



¹ Não elegibilidade para PEG-INF:

- Contraindicação a PEG-INT, de acordo com o RCM.
- Intolerância a PEG-INT, de acordo com o RCM.

² A terapêutica tripla com simeprevir deve ser seguida da administração de PEG-INT+RBV por um período de adicional de 12 semanas (em doentes naíves ou recidivantes, incluindo cirróticos) ou 36 semanas (em doentes respondedores parciais ou nulos, incluindo cirróticos).

³ Ausência de estudos em doentes recidivantes (ou sem resposta a tratamento prévio).

⁴ Inclui lead-in PEG-INT + RBV 4 semanas. Dependendo dos resultados ARN-VHC na semana 8 e 24, o tratamento com terapêutica tripla pode ser prolongado até às 36 semanas, seguido do PEG-INT + RBV por 12 semanas adicionais (totalizando 48 semanas de tratamento).

⁵ Doentes com cirrose descompensada devem fazer o esquema terapêutico SOF + LED + RBV, exceto se forem não respondedores prévios ou intolerantes à ribavirina. Neste caso, devem fazer SOF +DCV.

⁶ 12 semanas para doentes naíves.

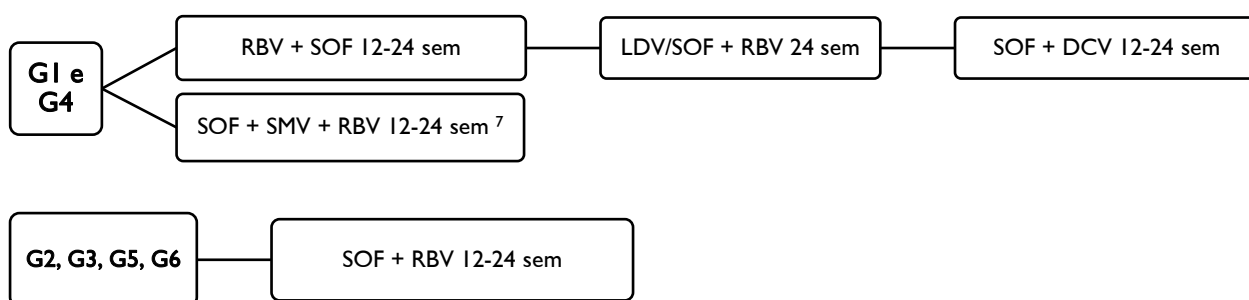
⁷ Ausência de estudos com este esquema terapêutico em doentes no transplante.

Pré-transplante

Tratar de acordo com o proposto para o genótipo em causa, seguindo os critérios de cirrose descompensada mantendo a duração de tratamento recomendada.

Pós-transplante

Se o tratamento tiver sido iniciado em pré-transplante, retomar a mesma terapêutica assim que a cia oral esteja disponível após cirurgia.



¹ Não elegibilidade para PEG-INF:

- Contraindicação a PEG-INT, de acordo com o RCM.
- Intolerância a PEG-INT, de acordo com o RCM.

² A terapêutica tripla com simeprevir deve ser seguida da administração de PEG-INT+RBV por um período de adicional de 12 semanas (em doentes naíves ou recidivantes, incluindo cirróticos) ou 36 semanas (em doentes respondedores parciais ou nulos, incluindo cirróticos).

³ Ausência de estudos em doentes recidivantes (ou sem resposta a tratamento prévio).

⁴ Inclui lead-in PEG-INT + RBV 4 semanas. Dependendo dos resultados ARN-VHC na semana 8 e 24, o tratamento com terapêutica tripla pode ser prolongado até às 36 semanas, seguido do PEG-INT +RBV por 12 semanas adicionais (totalizando 48 semanas de tratamento).

⁵ Doentes com cirrose descompensada devem fazer o esquema terapêutico SOF + LED + RBV, exceto se forem não respondedores prévios ou intolerantes à ribavirina. Neste caso, devem fazer SOF +DCV.

⁶ 12 semanas para doentes naíves.

⁷ Ausência de estudos com este esquema terapêutico em doentes no transplante.

Anexo II – Medicamentos coadministrados com o Sofosbuvir e duração do tratamento (8).

População de Doentes	Tratamento	Duração
Doentes com VHC de Genótipo 1,4,5 ou 6	Sofosbuvir + Ribavirina + Peginterferão alfa	12 semanas ^{a,b}
	Sofosbuvir + Ribavirina Apenas para utilização em doentes não elegíveis para o tratamento com peginterferão alfa ou intolerantes ao peginterferão alfa	24 semanas
Doentes com VHC de Genótipo 2	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas ^b
Doentes com VHC de Genótipo 3	Sofosbuvir + Ribavirina + Peginterferão alfa	12 semanas ^b
	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas
Doentes com VHC em lista de espera para a transplantação	Sofosbuvir + Ribavirina	Até à transplantação hepática

a) Em doentes com VHC de G1, anteriormente tratados, não existem dados sobre a utilização de Sofosbuvir com Ribavirina e Peginterferão alfa.

b) Deve considerar-se a terapêutica por mais de 12 semanas, principalmente em doentes que possuam um ou mais fatores historicamente associados a taxas baixas de resposta à terapêutica à base de interferão.

Anexo III – Resultados de diversos estudos, cujo objetivo é avaliar a eficácia do Sofosbuvir. A medida de eficácia utilizada foi a resposta virológica mantida 12 e/ou 24 semanas após o término do tratamento.

Estudo	População		Tratamento	SVR 12 sem	SVR 24 sem	
NEUTRINO (9)	Doentes naïve com o G1, G4, G5, e G6	Com cirrose	SOF + PEG-INT + RBV durante 12 sem	80%	----	
		Sem cirrose		93%		
ELECTRON (9)	Doentes naïve com G2 ou G3		SOF + RBV durante 12 sem	PEG-INT 4 sem	100%	100%
				PEG-INT 8 sem	100%	100%
				PEG-INT 12 sem	100%	100%
					84%	84%
		SOF em monoterapia	60%	60%		
	Doentes em que o tratamento anterior falhou		SOF + RBV durante 12 sem	10%	10%	
FISSION (9)	Doentes naïve com o G2 ou G3		SOF + RBV durante 12 sem	67%	----	
			RVB + PEG-INT durante 24sem	67%	----	
VALENCE (9)	Doentes naïve	G2	SOF + RBV durante 12 sem	97%	----	
		G3	SOF + RBV durante 24 sem	93%	----	
	Doentes que não obtiveram SVR no tratamento anterior	G2	SOF + RBV durante 12 sem	90%	----	
		G3	SOF + RBV durante 24 sem	77%	----	
PRONTON-I	Doentes naïve com G2 ou G3 co-infetados com VIH		SOF + RBV durante 12 sem	75%	----	
	Doentes naïve com G1 co-infetados com VIH		SOF + RBV durante 24 sem	76%	----	
	Doentes com G2 ou G3, anteriormente tratados, e co-infetados com o VIH			93%	----	

Anexo IV – Reações adversas observadas nos diferentes braços do estudo de Cohort A e no estudo de Cohort B (17).

	Cohort A			Cohort B
	Sofosbuvir 200 mg plus PEG and RBV (n=48)	Sofosbuvir 400 mg plus PEG and RBV (n=47)	Placebo plus PEG and RBV (n=26)	Sofosbuvir 400 mg plus PEG and RBV (n=25)
Fatigue	32 (67%)	32 (68%)	14 (54%)	9 (36%)
Headache	17 (35%)	18 (38%)	15 (58%)	11 (44%)
Nausea	15 (31%)	21 (45%)	9 (35%)	12 (48%)
Chills	18 (38%)	19 (40%)	10 (38%)	9 (36%)
Pain	14 (29%)	12 (26%)	8 (31%)	4 (16%)
Insomnia	9 (19%)	14 (30%)	8 (31%)	4 (16%)
Rash	13 (27%)	12 (26%)	4 (15%)	3 (12%)
Neutropenia	8 (17%)	14 (30%)	5 (19%)	6 (24%)
Anaemia	11 (23%)	8 (17%)	5 (19%)	3 (12%)
Muscle pain	5 (10%)	11 (23%)	6 (23%)	5 (20%)
Fever	12 (25%)	10 (21%)	2 (8%)	4 (16%)
Arthralgia	5 (10%)	5 (11%)	5 (19%)	8 (32%)
Diarrhoea	7 (15%)	11 (23%)	2 (8%)	1 (4%)

Data are n (%). Adverse events that occurred in more than 20% of patients in each group are listed. PEG=peginterferon. RBV=ribavirin. *Data show adverse events collected until week 12 of sofosbuvir treatment.

Anexo V – Parâmetros laboratoriais hematológicos e hepatológicos observados durante a realização do estudo de Cohort A e de Cohort B (17).

	Cohort A			Cohort B)
	Sofosbuvir 200 mg plus PEG and RBV (n=48)	Sofosbuvir 400 mg plus PEG and RBV (n=47)	Placebo plus PEG and RBV (n=26)	Sofosbuvir 400 mg plus PEG and RBV (n=25)
Haemoglobin				
Grade 3 (70 to <90 g/L or ≥ 45 g/L decrease from baseline)	14 (29%)	8 (17%)	4 (15%)	4 (17%)
Leucocytes				
Grade 3 ($1.0 \times 10^9/L$ to $1.5 \times 10^9/L$)	3 (6%)	4 (9%)	1 (4%)	0
Lymphocytes				
Grade 3 ($0.35 \times 10^9/L$ to $0.5 \times 10^9/L$)	2 (4%)	2 (4%)	1 (4%)	1 (4%)
Grade 4 ($<0.035 \times 10^9/L$)	2 (4%)	0	0	0
Neutrophils				
Grade 3 ($0.5 \times 10^9/L$ to $0.75 \times 10^9/L$)	10 (21%)	15 (32%)	5 (19%)	6 (25%)
Grade 4 ($<0.5 \times 10^9/L$)	2 (4%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase (IU/L)				
Grade 3 ($>5 \times ULN$ to $10 \times ULN$)	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Grade 4 ($>10 \times ULN$)	0	1 (2%)	0	0
Total bilirubin				
Grade 3 ($>2.5 \times ULN$ to $5 \times ULN$)	1 (2%)	0	0	1 (4%)

PEG=peginterferon. RBV=ribavirin. ULN=upper limit of normal. *Data show grade 3 or 4 haematology and hepatological laboratory parameters until week 12 of sofosbuvir treatment.

Anexo VI – Reações adversas identificadas com o sofosbuvir em associação com a ribavirina ou com peginterferão alfa e a ribavirina (8).

Frequência	SOF + RBV	SOF+RBV+Peg-IFN
Infeções:		
Frequentes	nasofaringite	
Doenças sanguíneas e do sistema linfático:		
Muito frequentes	Diminuição da hemoglobina	Anemia, neutropenia, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagem de plaquetas
Frequentes	Anemia	
Doenças do metabolismo e nutrição:		
Muito frequentes		Diminuição do apetite
Frequentes		Diminuição do peso
Perturbações do foro psiquiátrico:		
Muito frequentes	Insónia	Insónia
Frequentes	Depressão	Depressão, ansiedade, agitação
Doenças do sistema nervoso:		
Muito frequentes	Cefaleias	Tonturas, cefaleias
Frequentes	Perturbação da atenção	Enxaqueca, alteração da memória, perturbação da atenção
Afeções oculares:		
Frequentes		Visão pouco nítida
Doenças respiratórias e torácicas:		
Muito frequentes		Dispneia, tosse
Frequentes	Dispneia, dispneia de esforço, tosse	Dispneia de esforço
Doenças gastrointestinais:		
Muito frequentes	Náuseas	Diarreia, náuseas, vômitos
Frequentes	Desconforto abdominal, obstipação, dispepsia	Obstipação, xerostomia, refluxo gastroesofágico
Afeções hepatobiliares:		
Muito frequentes	Aumento da bilirrubina sérica	Aumento da bilirrubina sérica
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:		
Muito frequentes		Erupção cutânea, prurido
Frequentes	Alopecia, pele seca, prurido	Alopecia, pele seca
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:		
Muito frequentes		Artralgia, mialgia
Frequentes	Artralgia, lombalgia, espasmos musculares, mialgia	Lombalgia, espasmos musculares
Perturbações gerais e alterações no local de administração:		
Muito frequentes	Fadiga, irritabilidade	Arrepios, fadiga, doença do tipo gripal, irritabilidade, dor, pirexia
Frequentes	Pirexia, astenia	Dor no peito, astenia

Anexo VII – Interações entre o sofosbuvir e outros medicamentos (8).

Medicamento	Previsão	Recomendação
Analépticos		
Modafinil	↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Não é recomendado a coadministração uma vez que reduz o efeito terapêutico do Sofosbuvir.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazepina	↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	O Sofosbuvir não deve ser utilizado com estes fármacos, indutores potentes da P-gp no intestino, porque há risco de redução do efeito terapêutico do Sofosbuvir.
Antimicrobianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentica	↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	A coadministração não é aconselhada, uma vez que há o risco de redução do efeito terapêutico do Sofosbuvir.
Suplementos à base de plantas		
<i>Hypericum perforatum</i>	↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	O Sofosbuvir não deve ser usado com o hipericão, indutor potente da G-gp no intestino.

Anexo VIII – Medicamentos coadministrados com a combinação de dose fixa de sofosbuvir e ledipasvir e duração do tratamento (10).

População de Doentes	Tratamento	Duração
<i>Doentes com VHC de G1 e G4 (Inclui doentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana)</i>		
Doentes se cirrose	Sofosbuvir/Ledipasvir	12 semanas - Poderão ser consideradas 8 semanas em doentes infetados com o genótipo 1, não tratados anteriormente - Deverão ser consideradas 24 semanas em doentes anteriormente tratados cujas opções subsequentes de repetição do tratamento são incertas
Doentes com cirrose compensada	Sofosbuvir/Ledipasvir	24 semanas - Poderão ser consideradas 12 semanas em doentes considerados em baixo risco de progressão clínica da doença e que têm opções subsequentes de repetição do tratamento
Doentes com cirrose descompensada ou doentes pré-/pós-transplantação hepática	Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirina	24 semanas
<i>Doentes com VHC de G3</i>		
Doentes com cirrose e/ou que não responderam anteriormente a tratamento	Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirina	24 semanas

Anexo IX – Resultados de diversos estudos relativos à eficácia do LDV/SOF. A medida de eficácia usada foi a resposta virológica mantida avaliada 12 semanas após o término do tratamento.

Estudo	População		Tratamento	SVR 12 sem
ION -1 (10)	Doentes naïve com G1		LDV/SOF durante 12 sem	99%
			LDV/SOF + RBV durante 12 sem	97%
			LDV/SOF durante 24 sem	98%
			LDV/SOF + RBV durante 12 sem	99%
ION-2 (10)	Doentes com G1 em que o tratamento anterior falhou		LDV/SOF durante 12 sem	99%
			LDV/SOF + RBV durante 12 sem	96%
			LDV/SOF durante 24 sem	99%
			LDV/SOF + RBV durante 24 sem	99%
ION-3 (10)	Doentes naïve com G1		LDV/SOF durante 8sem	94%
			LDV/SOF durante 12 sem	95%
			LDV/SOF + RBV durante 8 sem	93%
“Estudo de Fase III” (12)	Doentes naïve com G3		LDV/SOF durante 12 sem	64%
			LDV/SOF + RBV durante 12 sem	100%
Estudo de fase II, realizado no “Clinical Research Center of the National Institutes of Health” (13)	Doentes naïve co- infetados com VIH	Sem terapêutica antirretroviral	LDV/SOF durante 12 sem	100%
		Com terapêutica antirretroviral	LDV/SOF durante 12 sem	95%

Anexo X – Interações entre o LDV/SOF e outros medicamentos (10,12).

Medicamento	Previsão	Recomendação
Agentes redutores de ácido		
Antiácidos Agonistas dos recetores H ₂	↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Separar a administração do antiácido e de LDV/SOF pelo menos em 4 horas, uma vez que o aumento do pH diminui a solubilidade do Ledipasvir e consequentemente a sua concentração e o seu efeito terapêutico.
Antiarrítmicos		
Digoxina	↑ Digoxina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Recomenda-se a monitorização das concentrações terapêuticas da digoxina, porque o LDV/SOF pode aumentar a concentração de digoxina.
Anticoagulantes		
Etexilato de dabigatrano	↑ Dabigatrano ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Recomenda-se a monitorização clínica, à procura de sinais de hemorragia e anemia, quando o etexilato de dabigatrano é coadministrado com o LDV/SOF.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazapina	↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	A coadministração com LDV/SOF pode levar a uma diminuição do efeito terapêutico do LDV/SOF, não sendo aconselhada a sua coadministração.
Antimicobacterianos		
Rifampicina Rifabutina rifapentina	↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Não é aconselhada a coadministração destes fármacos com o LDV/SOF, uma vez que reduzem o seu efeito terapêutico.
Medicamentos anti-VHC		
Simeprevir	↑ Simeprevir ↑ Ledipasvir ↑ Sofosbuvir	Esta coadministração não é recomendada, porque as concentrações de Ledipasvir e Sofosbuvir aumentam quando o Simeprevir é coadministrado com o

		LDV/SOF.
Antivirais anti- VIH		
Tenofovir	↑ Tenofovir	Prevê-se que o LDV/SOF aumente a concentração de tenofovir, quando coadministrados, não sendo esta coadministração recomendada.
Suplementos à base de plantas		
Hipericão	↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	A coadministração de LDV/SOF e hipericão é contraindicada.
Inibidores da HMG-COA redutase		
Estatinas	↑ Estatinas	A coadministração de LDV/SOF com Estatinas pode aumentar significativamente a concentração de Estatinas, estando associado a um aumento do risco de desenvolvimento de miopatia, incluindo rabdomiólise. Está contraindicada a coadministração de LDV/SOF com Estatinas.

Anexo XI – Resultados de uma meta-análise que compara as diferentes terapêuticas para a Hepatite C ao nível da eficácia e da segurança (14).

Regimen	Type	n	SVR (%)	SAE (%)	DDR (%)	Cost/wk (\$)	Cost/SVR (\$)
P + R	Naïve	14	49.4 (42.7-56.2)	10.1 (7.2-14.0)	9 (5.3-14.9)	900	87449
P + R	NR	5	18.5 (15.2-22.4)	7.9 (5.5-11.3)	3.5 (2.1-5.7)	900	233514
TEL or BOC based with P/R	Naïve	8	74.5 (67.8-80.2)	9.4 (6.7-13.0)	11.9 (6.5-20.7)	2300	148188
TEL or BOC based with P/R	NR	4	62.6 (55.9-68.7)	13.7 (11.3-16.5)	12.5 (9.8-15.8)	2300	176358
SOF or SIM based with P/R	Naïve	9	90.3 (83.6-94.4)	5.4 (1.9-12.5)	2.5 (1.1-5.4)	6900	91694
SOF or SIM based with P/R	NR	4	95.9 (91.5-98.1)	6.8 (1.1-12.8)	1.9 (0.5-7.1)	6900	86340
DAA + R	Naïve	5	92.3 (82.9-96.7)	3.1 (1.3-6.8)	0.9 (0.3-2.6)	12200	158613
DAA +R	NR	4	95.9 (91.5-98.1)	3.3 (1.1-9.9)	1.9 (0.5-7.1)	12200	152659
2 DAA, No P/R	Naïve	4	96.4 (93.6-98.0)	1.9 (0.6-5.7)	0.9 (0.3-2.7)	12000	149378
2 DAA, No P/R	NR	3	94.1 (88.9-97.0)	2.3 (0.6-8.8)	1.4 (0.3-6.5)	12000	153029

DAA: Direct acting antivirals; P: Peg interferon; R: Ribavirin; TEL: Telaprevir; BOC: Boceprevir; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; NR: Non-responders; SVR: Sustained viral response; SAE: Serious adverse events; DDR: Drug discontinuation rate.