

Relatório de **recomendação**

Nº 782

M E D I C A M E N T O

Novembro de 2022

**Sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir para o
retratamento da hepatite C crônica em pacientes com
ou sem cirrose compensada**

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer finalidade comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

Annemeri Livinalli – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de

eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	15
Tabela 2. Resultados de RVS12 nos subgrupos do estudo POLARIS-1	21
Tabela 3. Custo dos tratamentos de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada	27
Tabela 4. Resultados da análise de custo-minimização realizada pelo demandante.....	27
Tabela 5. Racional epidemiológico para cálculo da população elegível.....	29
Tabela 6. Quantidade de pacientes em tratamento de hepatite C, 2016 a 2021	29
Tabela 7. Racional epidemiológico para cálculo da população máxima elegível, baseado em dados do Siclom (12/2020 a 07/2022)	29
Tabela 8. Racional epidemiológico para cálculo da população mínima elegível, baseado em dados do Siclom (12/2020 a 07/2022)	30
Tabela 9. Custo dos tratamentos de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada	30
Tabela 10. Cenário 1: Impacto orçamentário incremental com a incorporação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no SUS.....	31
Tabela 11. Cenário 2 (população máxima elegível): Impacto orçamentário incremental com a incorporação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no SUS.....	32

QUADRO

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	2
Quadro 2. Tratamento da hepatite C para pacientes submetidos a tratamentos prévios com DAA.....	13
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	14
Quadro 4. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho], e tipo de estudo)	16
Quadro 5. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho], e tipo de estudo)	16
Quadro 6 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	18
Quadro 7. Características dos pacientes incluídos no estudo POLARIS-1	19
Quadro 8. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir comparado a placebo no retratamento de pacientes com hepatite C.....	23
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	25
Quadro 10. Recomendação das agências de ATS	34
Quadro 11 – Trechos ilustrativos de contribuições acerca de opinião sobre a incorporação da tecnologia.....	42
Quadro 12 – Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com o medicamento em avaliação.....	43
Quadro 13 – Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outros medicamentos.....	44

FIGURA

Figura 1. Progressão da hepatite C.....	11
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.	18
Figura 3. Alterações emergentes do tratamento, 4ª semana pós-tratamento (escala de 0 a 100).....	22
Figura 4. Avaliação do risco de viés.	23
Figura 5. Análise de sensibilidade determinística.....	28
Figura 6. Análise de sensibilidade determinística (cenário referência).....	33
Figura 7 – Nuvem de palavras de tratamentos alternativos	44
Figura 8 - Síntese temática das contribuições de experiência e opinião	45

SUMÁRIO

TABELA.....	3
QUADRO	3
1. APRESENTAÇÃO.....	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO.....	11
4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	11
4.2 DIAGNÓSTICO	12
4.3 TRATAMENTO RECOMENDADO	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
5.1 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
6.1 EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	16
6.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	18
6.3 EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	20
6.4 EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	22
6.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	23
6.6 CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE).....	23
6.7 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	24
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	25
7.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	25
7.1.1 POPULAÇÃO	26
7.1.2 HORIZONTE TEMPORAL	26
7.1.3 CUSTOS	26
7.1.4 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	27
7.1.5 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	27
7.1.6 LIMITAÇÕES DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	28
7.2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	28
8. RECOMENDAÇÕES DAS AGÊNCIAS DE ATS	34
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	34
10. PERSPECTIVA DO PACIENTE	35
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	36

13. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA	37
13.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	38
13.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	41
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	45
15. DECISÃO	46
16. REFERÊNCIAS.....	47
17. ANEXOS.....	48

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 19/04/2022 pela empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com ou sem inibidor de NS5A no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declarou não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Indicação: retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com ou sem inibidor de NS5A

Demandante: Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Contexto: O vírus da hepatite C (HCV) contempla ao menos sete genótipos diferentes e 67 subtipos de vírus. A hepatite C crônica é uma doença de caráter insidioso e se caracteriza por um processo inflamatório persistente. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, em média, 20% evoluem para cirrose. Na vigência da cirrose hepática, o risco anual para evolução para carcinoma hepatocelular é de 1% a 5%. Estima-se que cerca de 58 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV, com a doença crônica, em todo o mundo e, cerca de 400 mil por ano morrem devido a complicações da doença, principalmente em decorrência da cirrose. No Brasil estima-se prevalência de 0,7%, correspondendo a cerca de 700 mil casos na faixa etária de 15 a 69 anos, até o ano de 2016. Entre os anos 2000 e 2021, foram notificados no Brasil 279.872 casos confirmados de hepatite C. O medicamento desta demanda engloba os inibidores pangenotípico da RNA polimerase NS5B (sofosbuvir), da proteína NS5A (velpatasvir) e da protease NS3/4A (voxilaprevir) para retratar pacientes que não alcançaram resposta virológica sustentada com os tratamentos disponibilizados no SUS.

Pergunta: Vosevi®(sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é eficaz, seguro e economicamente viável para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), para todos os genótipos (1 a 6) que tenham sido previamente tratados com antiviral de ação direta com um regime contendo ou não um inibidor de NS5A?

Evidências clínicas: O demandante realizou as buscas na literatura utilizando as seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, e resultou na inclusão de 3 publicações. Na análise conduzida pela Secretaria Executiva foram consideradas 2 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado. O estudo POLARIS-1 comparou SOF/VEL/VOX com placebo, incluiu 415 pacientes com hepatite C, previamente tratados, sem cirrose ou com cirrose compensada. A proporção de pacientes que alcançaram resposta virológica sustentada (RVS) em 12 semanas de tratamento foi de 96,2% (IC 95% 93,1 a 98,2) no grupo que recebeu a intervenção. Os pacientes que receberam placebo na primeira fase do estudo, posteriormente receberam a intervenção, compondo a subanálise do estudo, que contemplou 143 pacientes. A RVS foi alcançada por 97% dos pacientes (IC 95% 93 a 99). No grupo que recebeu SOF/VEL/VOX, 78% dos pacientes tiveram pelo menos um evento adverso (EA), sendo os mais frequentes: cefaleia (25%), fadiga (21%), diarreia (18%) e náusea (14%). A maioria dos EA foram graus 1 e 2 (leve ou moderado). EA grau 3 ou grau 4 foram reportados em cinco pacientes (1,9%) no grupo SOF/VEL/VOX e em quatro pacientes (2,6%) no grupo placebo. Um total de cinco pacientes (1,9%) tiveram EA grave no grupo SOF/VEL/VOX e sete pacientes (4,6%) no grupo placebo. Não houve registro de mortes durante o estudo.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-minimização utilizando como comparador o tratamento atualmente recomendado no SUS por meio do Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/DCCI/SVS/MS, glecaprevir/pibrentasvir com ou sem ribavirina. Com base nos valores de compras públicas, preço do medicamento SOF/VEL/VOX publicado pela CMED, e o tempo de tratamento de cada um dos medicamentos, o tratamento com SOF/VEL/VOX resultou em economia de R\$ 336,84 por paciente, quando comparado com glecaprevir/pibrentasvir, e economia de R\$ 1.232,84 por paciente se comparado com glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina.

Análise de impacto orçamentário: O demandante comparou os custos atuais do tratamento glecaprenvir/pibrentasvir ± ribavirina com SOF/VEL/VOX. O demandante estimou um total de 2.129 pacientes elegíveis para 2022, e 1.362 pacientes para 2026. A Secretaria-Executiva com o apoio da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das hepatites virais utilizou dados mais condizentes com a realidade e assim estimou a população mínima e máxima elegível. Com base nos dados e no *market-share* proposto pelo demandante, a incorporação de SOF/VEL/VOX geraria economia de recursos equivalente a aproximadamente R\$ 569 mil no

primeiro ano de incorporação, totalizando economia de aproximadamente R\$ 4,7 milhões no acumulado de cinco anos. Com a população recalculada, a economia seria de aproximadamente R\$ 1,3 milhões ou aproximadamente R\$ 934 mil em 5 anos, considerando a população mínima ou máxima respectivamente.

Experiências internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)*, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália)*, e a *Scottish Medicines Consortium* recomendaram em 2018 a inclusão de SOF/VEL/VOX no sistema de saúde dos respectivos países, alegando não apenas o benefício clínico, mas também por ser custo-efetivo. A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal) não avaliou ainda essa tecnologia.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificados medicamentos em desenvolvimento ou estudos clínicos em andamento com novos medicamentos para o retratamento de hepatite C crônica sem cirrose ou com cirrose compensada.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 23/2022 foi aberta de 12/05/2022 a 22/05/2022, e quatro pessoas se inscreveram. O participante é presidente do Grupo Otimismo de Apoio ao Portador de Hepatite e Aliança Independente dos Grupos de Apoio. É fundador e membro da *World Hepatitis Alliance*. O participante manifestou sua opinião de que o medicamento proposto deveria ser ofertado pela empresa Gilead gratuitamente, visto que sofosbuvir/velpatasvir é um tratamento pangenotípico vendido pela empresa e que ao falhar, será substituído por outro medicamento da mesma empresa. Também mencionou o motivo para os pacientes darem preferência ao sofosbuvir/velpatasvir sem ribavirina, por conta dos efeitos adversos, e o benefício de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir em relação à comodidade posológica.

Considerações finais: Os resultados do ensaio clínico sugerem que o tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir é eficaz e seguro no retratamento da hepatite C na população elegível. No estudo de custo-minimização o tratamento mostrou-se mais econômico em comparação ao tratamento atualmente disponibilizado no SUS. Na análise do impacto orçamentário, a incorporação do medicamento resultaria em economia de recursos, desde que o demandante mantenha o valor proposto.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 112ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de setembro de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com ou sem inibidor de NS5A. Os membros consideraram a evidência científica suficiente e favorável à tecnologia, mostrou-se econômica, tanto na análise de custo-minimização, quanto no impacto orçamentário, e será mais uma opção de tratamento, junto com glecaprevir/pibrentasvir, gerando assim, concorrência de mercado e acesso.

Consulta pública: Entre os dias 23/09/2022 e 13/10/2022 foram recebidas 32 contribuições, sendo sete pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 25 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todos foram a favor da incorporação de sofosbuvir+velpastavir+voxilaprevir no SUS. O principal benefício apontado nas contribuições técnico-científicas versaram sobre a eficácia, tolerância ao tratamento, comodidade posológica, qualidade de vida dos pacientes, alternativa terapêutica, e economia de recursos. Não houve nenhum acréscimo de dados de evidência clínica, atualização na avaliação econômica ou impacto orçamentário. A empresa detentora do registro do medicamento reforçou seu compromisso em manter o preço teto de R\$ 334,27 por comprimido, o qual representa um desconto de 79% sobre o PMVG 18%. Nas contribuições de experiência e opinião, um formulário foi excluído por não se tratar da tecnologia em análise. Assim, dos 24 participantes elegíveis, todos se manifestaram em acordo com a decisão preliminar da Conitec. Para demonstrar opinião favorável à incorporação dos medicamentos, os respondentes argumentaram a importância de garantir acesso aos medicamentos a todos; a importância dele para a recuperação dos pacientes; a alta taxa de resposta. Em relação à experiência com o medicamento, os participantes indicaram, entre os efeitos positivos do uso do medicamento, o aumento na qualidade de vida dos pacientes; a alta taxa de resposta e recuperação total dos pacientes. A experiência com outras tecnologias indicou outros medicamentos que têm condições e efeitos parecidos aos medicamentos avaliados, como ledispavir e daclatasvir. Apenas para o interferon foram destacados efeitos negativos relacionados aos efeitos colaterais.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Plenário da Conitec, em sua 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia nove de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do sofosbuvir+velpastavir+voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta, com inibidor NS5A, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 779/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com inibidor de NS5A, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 163, publicada no Diário Oficial da União nº 226, seção 1, página 217, em 2 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

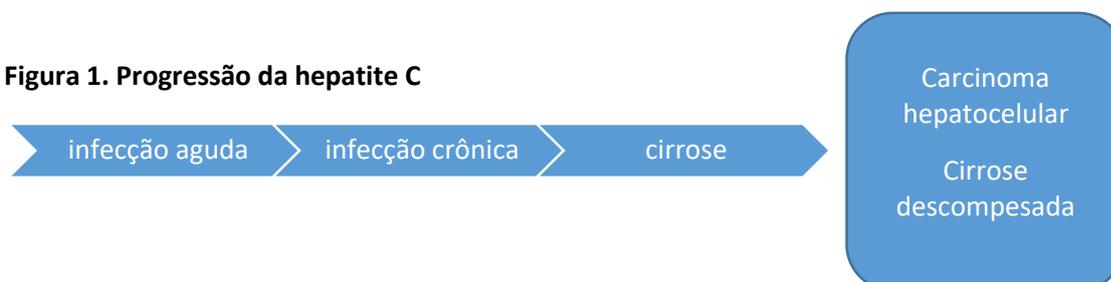
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O vírus da hepatite C (HCV) contempla ao menos sete genótipos diferentes e 67 subtipos de vírus(1). A transmissão ocorre principalmente por via parenteral, contato com sangue contaminado, reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos, entre outros, além do uso de sangue e seus derivados contaminados(2).

Em geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica, sendo na maioria das vezes assintomática (20% a 30%)(3), sem aparecimento de icterícia, dificultando desta forma, o diagnóstico, o qual passa então, a ser feito de forma tardia, na fase crônica da doença. Normalmente o diagnóstico ocorre após teste sorológico ou após doação de sangue(4).

A hepatite C crônica é uma doença de caráter insidioso e se caracteriza por um processo inflamatório persistente. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, em média, 20% evoluem para cirrose. Na vigência da cirrose hepática, o risco anual para evolução para carcinoma hepatocelular é de 1% a 5%(5)(**Figura 1**). A evolução para óbito decorre de complicações da hepatopatia crônica, como insuficiência hepatocelular, hipertensão portal e encefalopatia hepática (4).

Figura 1. Progressão da hepatite C



Estima-se que 58 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV, com a doença crônica, em todo o mundo e, cerca de 400 mil por ano morrem devido a complicações da doença, principalmente em decorrência da cirrose(6). No Brasil estima-se prevalência de 0,7%, correspondendo a cerca de 700 mil casos na faixa etária de 15 a 69 anos, até o ano de 2016 (4). Entre os anos 2000 e 2021, foram notificados no Brasil 279.872 casos confirmados de hepatite C (7).

Os óbitos por hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais. O número de óbitos vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil. De 2000 a 2020, foram identificados 62.611 óbitos associados à hepatite C(7).

O genótipo 1 é prevalente no mundo, sendo responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%)(8). O mesmo é observado no Brasil, com pequenas variações, sendo o genótipo 3 mais frequente na região Sul (43%) e o genótipo 2 mais frequente na região Centro-Oeste (11%)(9).

4.2 Diagnóstico

Os sintomas da infecção pelo vírus da hepatite C geralmente são inespecíficos e incluem: anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Uma pequena parcela dos pacientes apresenta icterícia ou escurecimento da urina(5).

O diagnóstico laboratorial da hepatite C aguda e crônica inclui testes sorológicos anti-HCV e testes para detecção quantitativa do HCV-RNA, os quais serão utilizados conforme recomendação no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, publicado em 2019(4). Se confirmada a infecção pelo HCV, realiza-se então o exame de genotipagem com testes moleculares(4).

Os métodos de estadiamento da doença recomendados no PCDT publicado em 2019 incluem: índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (APRI) ou *fibrosis-4* (FIB4), biópsia hepática ou elastografia hepática. Para caracterizar o estadiamento de fibrose e cirrose hepática, recomenda-se a escala METAVIR descrita no PCDT (4).

A cirrose descompensada distingue-se da compensada por meio do escore de Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh), utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de ser um marcador prognóstico (4).

4.3 Tratamento recomendado

A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 10% a 50% dos casos(10), nos demais casos, o tratamento é indicado, e a condução clínica e escolha do esquema terapêutico dependerá do estadiamento da doença.

O uso de antivirais de ação direta (DAAs) tem resultado em um aumento significativo nas taxas de resposta virológica sustentada (RVS), variando de 90% a 95%, quando comparado com o tratamento com interferona e ribavirina (11). O resultado esperado com o tratamento farmacológico é uma RVS, a partir da 12ª semana ou da 24ª semana após o término do tratamento(12). No entanto, ocorrem falhas terapêuticas devido a presença de variantes virais resistentes, resultantes de mutações geradas pela substituição de aminoácidos na proteína alvo do vírus, o que reduz a sensibilidade viral aos DAAs. As falhas terapêuticas variam de 10% a 15% (11).

A resistência aos antivirais de ação direta pode decorrer de três fatores:

1. Fatores dependentes do vírus: nem todas as mutações têm a mesma probabilidade do gene se tornar resistente. Pacientes com subtipo 1a apresentam menor resposta ao tratamento do que

aqueles infectados com o subtipo 1b. Algumas combinações de DAAs parecem mais suscetíveis à resistência do que outras(13).

2. Fatores farmacológicos: estes podem ser determinados por diferentes características, dentre elas: i.barreira genética de resistência ao DAA e o número de mutações necessárias para conferir resistência a um fármaco em particular. DAA com uma baixa barreira genética pode precisar de menos alterações nos aminoácidos do que um DAA com alta barreira genética; ii.exposição ao fármaco, definida como a concentração mínima necessária para inibir a replicação de 50% a 90% do vírus(11). Falha terapêutica com DAAs tem sido associada com tratamentos de curto prazo, baixa adesão do paciente, e tratamentos sem ribavirina associada (13).
3. Fatores dependentes do hospedeiro: resposta imune ou distribuição do fármaco nas células alvo, assim como fatores genéticos ou o grau de fibrose hepática no início do tratamento, podem todos favorecer a ocorrência de resistência. Uma das principais causas do aparecimento de variantes virais e falha ao tratamento é a exaustão da célula T CD8+ causada pela contínua exposição ao vírus. Estudos tem demonstrado a capacidade de DAAs restaurarem esse dano às células e explica o sucesso desses medicamentos em erradicar a infecção(11).

A melhor maneira de prevenir o aparecimento de variantes resistentes é alcançando uma supressão viral rápida e profunda, com o melhor tratamento, utilizando uma combinação de diferentes fármacos, alta barreira genética à resistência, diferentes mecanismos de ação e sem resistência cruzada(13)

As opções de tratamento disponíveis no SUS para pacientes submetidos a tratamentos prévios com DDA estão descritas no **Quadro 2** e variam de 16 a 24 semanas de tratamento, conforme a presença ou não de cirrose(14).

Quadro 2. Tratamento da hepatite C para pacientes submetidos a tratamentos prévios com DAA

	Sem cirrose	Cirrose Child-A	Cirrose Child B ou C
Opção terapêutica	Glecaprevir/pibrentasvir ± ribavirina	Glecaprevir/pibrentasvir ± ribavirina	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina
Tempo de tratamento	16 semanas	16 semanas	24 semanas

Nos casos de pacientes não respondedores com uso prévio de simeprevir+sofosbuvir, deve-se associar o sofosbuvir ao glecaprevir/pibrentasvir para o retratamento.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O medicamento desta demanda engloba os inibidores pangênóticos da RNA polimerase NS5B (sofosbuvir), da proteína NS5A (velpatasvir) e da protease NS3/4A (voxilaprevir). Informações adicionais estão no **Quadro 3**.

A Anvisa registrou o medicamento com indicação de uso em pacientes com infecção crônica causada pelo vírus da hepatite C em adultos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), com genótipo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6, que tenham sido previamente tratados com inibidor NS5A. No PCDT de hepatites C 2019, daclatasvir é um inibidor NS5A que não está associado a outros inibidores. Ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, velpatasvir/sofosbuvir, pibrentasvir/glecaprevir são inibidores NS5A associados a inibidores NS5B (sofosbuvir) ou inibidores NS3 (grazoprevir e glecaprevir). Também é indicado para pacientes infectados pelo genótipo 1a ou 3, previamente tratados com antiviral de ação direta, mas não com inibidor NS5A (por exemplo, sofosbuvir – inibidor NS5B), ou que tenham infecção pelo genótipo 3, sem tratamento prévio com DAA (por exemplo, ribavirina, alfapecuinterferona 2ª).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir
Nome comercial	Vosevi®
Apresentação	Cada comprimido revestido de Vosevi® contém 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir e 100 mg de voxilaprevir, em frascos contendo 28 comprimidos revestidos).
Detentor do registro	Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda
Fabricante	Gilead Sciences Ireland UC, Cork, Irlanda
Indicação aprovada na Anvisa*	Tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C em adultos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) com: - infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com um regime contendo um inibidor de NS5A; - infecção pelo genótipo 1a ou 3 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, mas não tratados com um inibidor de NS5A; ou - infecção pelo genótipo 3 não tratados previamente com antivirais de ação direta.
Indicação proposta	Retratamento de pacientes com hepatite C crônica sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), portadores dos genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidor de NS5A.

Posologia e Forma de Administração*	um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos Duração do tratamento: - Genótipo 1 a 6, previamente tratados com inibidor NS5A: 12 semanas - Genótipo 1a ou 3, previamente tratados com DAA, sem inibidor NS5A: 12 semanas - Genótipo 3, não tratamento previamente com DAA: 8 semanas
Registro	1.0929.0010
Contraindicações*	Hipersensibilidade às substâncias ativas ou aos excipientes. Utilização concomitante com medicamentos indutores fortes da glicoproteína P ou do citocromo P450. Utilização concomitante com rosuvastatina ou dabigatran etexilato. Utilização concomitante com medicamentos contendo etinilestradiol.
Cuidados e precauções*	Foram observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando o medicamento foi usado com amiodarona. Não existem dados sobre a utilização de SOF/VEL/VOX em pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B, ou pós-transplante hepático. O medicamento não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave. O medicamento contém lactose e, portanto, não deve ser administrado a pacientes com intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose
Gravidez e lactação*	Não há dados sobre o uso em mulheres grávidas ou sobre a excreção do medicamento e seus metabólitos no leite humano. Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. Os dados farmacocinéticos em animais mostraram excreção de velpatasvir e de metabólitos de sofosbuvir no leite. Categoria de risco: B – o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Não deve ser utilizado durante a amamentação
Eventos adversos*	As reações adversas muito frequentes foram: cefaleia, diarreia, náusea. As classificadas como frequentes foram: dor abdominal, diminuição do apetite, vômitos, mialgia, aumento da bilirrubina total.

*Mais informações disponíveis na bula do medicamento registrada na Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

5.1 Preço proposto para incorporação

O demandante propôs o valor descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Medicamento	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG)
Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)	R\$ 334,27 por comprimido	R\$ 1.593,44 por comprimido	Nenhum registro de compras desde o registro do medicamento (04/2020)

¹ Fonte: dossiê, página 30;

² Lista de preços de medicamentos publicada pela CMED em 08/2022; PMVG com ICMS 18%, consulta realizada em 15/08/2022.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil LTDA sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX), para o retratamento da hepatite C crônica, em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 4**.

Quadro 4. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfecho], e tipo de estudo)

População	Pacientes adultos com infecção crônica pelo VHC, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), previamente tratados com DAAs
Intervenção (tecnologia)	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
Comparador	Glecaprevir/pibrentasvir (com ou sem ribavirina)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Tipo de estudo	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise), ensaio clínico randomizado

VHC: vírus da hepatite C; DAAs: antivirais de ação direta

O comparador corresponde ao tratamento atualmente disponibilizado no SUS para a população elegível, recomendado recentemente por meio de ofício (14).

Para fins de melhor clareza em relação aos desfechos, a Secretaria Executiva estruturou o PICOT no **Quadro 5**.

Quadro 5. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfecho], e tipo de estudo)

População	Pacientes adultos com infecção crônica pelo VHC, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), previamente tratados com DAAs
Intervenção (tecnologia)	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
Comparador	Glecaprevir/pibrentasvir (com ou sem ribavirina)
Desfechos (Outcomes)	<u>Desfechos primários</u> : mortalidade, eventos adversos graves, morbidade (diagnosticada após a randomização), qualidade de vida <u>Desfechos secundários</u> : resposta virológica sustentada, eventos adversos de qualquer grau
Tipo de estudo	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise), ensaio clínico randomizado

Pergunta da pesquisa elaborada pelo demandante: Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é eficaz, seguro e economicamente viável para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), para todos os genótipos (1 a 6) que tenham sido previamente tratados com antiviral de ação direta com um regime contendo ou não um inibidor de NS5A?

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram preconizados pelo demandante:

Critérios de inclusão: foram incluídos artigos com textos completos de revisão sistemática com ou sem meta-análise; ensaio clínico randomizado (ECR); pacientes adultos com hepatite C crônica com genótipos 1 a 6, em uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, previamente tratados com DAA que incluía ou não fármaco inibidor de NS5A. Os estudos deveriam comparar (direta ou indiretamente) com glecaprevir/pibrentasvir, associado ou não à ribavirina.

Critérios de exclusão: registros de ensaios clínicos controlados em andamento, estudos delineados como revisão narrativa, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), ECRs de fase I ou II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

A busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, *Cochrane Library*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), até fevereiro de 2022. Buscas adicionais foram feitas nos sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias em saúde, instituições correlatas, Google e outras ferramentas *online*. Também foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos e resumos das publicações selecionadas. A estratégia de busca incluiu descritores, palavras-chave e termos MeSH. O demandante não informou se aplicou restrições de data ou idioma. No entanto, ao realizar a busca nas bases, sem restrição de data ou idioma, esta Secretaria não obteve novos resultados, mostrando-se reprodutível. As estratégias de busca constam no **Anexo 1**. A Secretaria Executiva a considerou adequada e em conformidade com as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde(15). As etapas subsequentes à busca nas bases científicas foram consideradas adequadas, em conformidade com as Diretrizes.

O demandante avaliou o risco de viés dos ECRs incluídos utilizando a ferramenta *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) desenvolvida pela Cochrane(16). A certeza da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (17).

No processo de seleção foram recuperadas 613 publicações que, após eliminar duplicidade e avaliar os critérios de inclusão e elegibilidade, resultaram em 3 artigos incluídos pelo demandante (**Figura 2**).

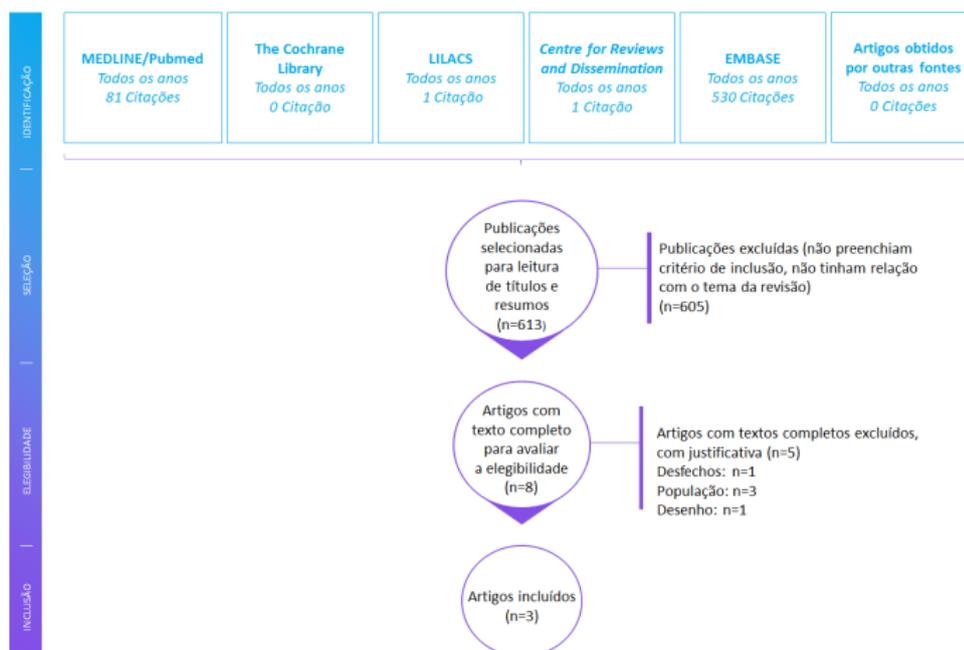


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante, página 39 (18)

Com base na pergunta da pesquisa e nos elementos PICOT, a Secretaria Executiva analisou os artigos apresentados pelo demandante e definiu quais de fato iriam compor a apresentação de dados neste relatório (Quadro 6).

Quadro 6 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Autor, ano		
Bourliere, 2017(19)	x	O artigo relatou resultados de dois estudos: POLARIS-1 e POLARIS-4. O resultados do estudo POLARIS-4 foi excluído da análise por conta do comparador (sofosbuvir-velpatasvir) não corresponder ao proposto no PICOT e não representar tecnologia utilizada no SUS para o subgrupo de interesse da demanda.
Bourliere, 2018(20)	x	
Younossi, 2017(21)	x	

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Na publicação de Bourliere et al. 2017 (19) foram divulgados os resultados de dois ensaios clínicos: POLARIS-1, que comparou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) com placebo, e POLARIS-4, que comparou SOF/VEL/VOX com sofosbuvir/velpatasvir, o qual não é o tratamento atual no SUS para o subgrupo

especificado na demanda. Por este motivo, conforme recomendado nas Diretrizes metodológicas para elaboração de PTC (15), apenas os resultados do estudo POLARIS-1 serão descritos e analisados.

POLARIS-1 incluiu 415 pacientes com hepatite C, com genótipos 1, 2, 3, 4, 5, ou 6, previamente tratados com antiviral de ação direta (DAA) contendo inibidor de NS5A. Os participantes com genótipo 1 foram randomizados 1:1 e estratificados conforme o estado cirrótico (cirrose presente ou ausente) para receber SOF/VEL/VOX ou placebo. Todos os demais genótipos, ou genótipo indeterminado, independente de ter ou não cirrose, foram designados para o grupo intervenção, com a justificativa de que estes genótipos compreendem uma proporção comparativamente pequena daqueles que têm falha virológica após tratamento com um regime baseado em DAA (19). Todos os pacientes que foram randomizados para o grupo placebo, após a finalização das 12 semanas de tratamento, foram elegíveis para receber tratamento e permaneceram no estudo por mais 12 semanas. Os dados foram analisados e publicados em outro artigo (20). As características dos pacientes que participaram do estudo POLARIS-1 estão descritas no **Quadro 7**.

Quadro 7. Características dos pacientes incluídos no estudo POLARIS-1

Característica		SOF/VEL/VOX	Placebo
Número de participantes (N)		263	152
Mediana de idade (intervalo), anos		58 (27-84)	59 (29-80)
Genótipo	GT 1, n (%)	150 (57,0)	150 (98,7)
	1a	101 (38,4)	117 (77,0)
	1b	45 (17,1)	31 (20,4)
	1 outro	4 (1,5)	2 (1,3)
	GT 2	5 (1,9)	0
	GT 3	78 (29,7)	0
	GT 4	22 (8,4)	0
	GT 5	1 (0,4)	0
	GT 6	6 (2,3)	2 (1,3)
	desconhecido	1 (0,4)	0
Cirrose, n (%)	Sim	121 (46,0)	51 (33,6)
	Não	142 (54,0)	101 (66,4)
Valor basal de HCV-RNA, log ₁₀ UI/mL, média (DP)		6,3 (0,68)	6,3 (0,63)
Tipo de antiviral de ação direta que recebeu anteriormente	NS5A + NS5B	161 (61,2)	80 (53)
	NS5A + NS3 ± NS5B	83 (31,6)	62 (41)
	NS5A ± outros	18 (6,8)	9 (5,9)
Nº de tratamentos contra HVC previamente recebido, n (%)	1	160 (61)	102 (67)
	≥ 2	103 (39)	50 (33)

Os inibidores NS5A mais utilizados foram ledipasvir (55%), daclatasvir (23%) e ombitasvir (13%). A maioria dos participantes tiveram recidiva da doença (85% no grupo SOF/VEL/VOX e 82% no grupo placebo), e

uma percentagem menor, não obteve resposta ao tratamento inicial (7% and 8% em cada grupo, respectivamente)(19).

A respeito deste estudo, cabe as seguintes observações:

- ✓ Pacientes com genótipos menos comuns foram pouco representados e incluídos apenas no grupo intervenção, não gerando então, resultados por comparação;
- ✓ O estudo não foi conduzido com comparador ativo;
- ✓ Não foram incluídos pacientes coinfectados com hepatite B ou HIV;
- ✓ Os pacientes incluídos com cirrose, eram classificados como “cirrose compensada”.

Conforme mencionado, todos os pacientes que foram randomizados para o grupo placebo foram elegíveis para 12 semanas de tratamento com SOF/VEL/VOX, compondo o estudo de extensão do estudo POLARIS-1, aberto e sem comparador, com o mesmo objetivo de avaliar eficácia e segurança do tratamento com SOF/VEL/VOX.

Na subanálise do POLARIS-1(20) foram incluídos 147 pacientes com mediana de idade 60 (IQR 55-64) e genótipo 1 predominantemente (n=145, 99%). Dentre os participantes, 49 (33%) tinham cirrose compensada e 98 (67%) não tinham cirrose. Pouco mais da metade dos participantes (52%) tinham recebido um DAA inibidor NS5A e NS5B. Ledipasvir foi o medicamento mais utilizado (62% dos pacientes), seguido por daclatasvir (18%) e ombitasvir (16%).

Avaliação da qualidade de vida foi reportada com dados coletados em dois estudos: POLARIS-1 e POLARIS-4. Os desfechos relatados pelos pacientes foi coletado prospectivamente. Os pacientes preencheram no primeiro dia de tratamento quatro instrumentos: *Short-Form-36 (SF-36)*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)*, *Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV (CLDQ-HCV)*, e *Work Productivity Activity Index: Specific Health Problem (WPAI:SHP)*. Em todos os domínios, as pontuações maiores indicaram melhor estado de saúde, exceto os domínios do WPAI:SHP no qual as maiores pontuações indicam maior declínio. O preenchimento se repetiu durante o tratamento, nas semanas 4 e 12, e durante as visitas de acompanhamento (semana 4, 12 e 24). Pacientes que receberam placebo não tiveram visitas de acompanhamento após a fase de tratamento do estudo(21).

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Resposta virológica sustentada (RVS) foi desfecho primário no estudo POLARIS-1, definida como nível de HCV-RNA inferior a 15 UI/mL, coletado 12 semanas após o término do tratamento. Utilizou-se como limiar clinicamente relevante o valor de 85% como uma medida do benefício do tratamento (19). A base para este *benchmark* inclui a tendência geral de aumento das taxas de RVS nos últimos anos, porém não foi informada pelos pesquisadores o método utilizado para estabelecer este limiar.

Entre os 263 participantes que receberam SOF/VEL/VOX, a proporção de pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada e que alcançaram RVS12 foi 96,2% (IC95% 93,1 a 98,2). A taxa de RVS12 foi estatisticamente superior à taxa predefinida como meta (85%). Um total de 10 dos 263 pacientes (3,8%) não alcançaram RVS12. Destes, seis pacientes tiveram falha virológica. Nenhum dos pacientes que receberam placebo alcançaram RVS12. Os resultados por subgrupos estão na **Tabela 2**.

Dos 253 participantes com RVS na semana 12 após o tratamento, 249 retornaram para a visita pós tratamento, na semana 24, e todos mantiveram a resposta (19).

Tabela 2. Resultados de RVS12 nos subgrupos do estudo POLARIS-1

Subgrupos	n/N (%)	IC95%
GT1a	97/101 (96)	90 a 99
GT1b	45/45 (100)	92 a 100
GT2	5/5 (100)	48 a 100
GT3	74/78 (94,9)	87 a 99
GT4	20/22 (90,9)	71 a 99
GT5	1/1 (100)	NI
GT6	6/6 (100)	54 a 100
Sem cirrose	140/142 (98,6)	95 a 100
Com cirrose	113/121 (93,4)	87 a 97

RVS: resposta virológica sustentada; IC: intervalo de confiança; GT: genótipo.

A análise de resistência virológica foi apresentada somente para os participantes do grupo SOF/VEL/VOX. Na análise dos resultados basais, 78,8% dos pacientes tinham variantes de resistência associadas ao NS3 e/ou NS5A, sendo este último mais frequente, observado em 75,4% dos pacientes.

Dos 147 pacientes incluídos na subanálise do POLARIS 1, 143 (97%; IC 95% 93 a 99) alcançaram RVS após 12 semanas de tratamento. Quatro pacientes que não alcançaram RVS recidivaram. Dentre os 49 pacientes com cirrose compensada, 48 (98%; IC95% 89 a 100) alcançaram RVS12. Dos 98 pacientes sem cirrose 95 (97%; IC95% 91 a 99) alcançaram RVS 12.

No estudo que avaliou os desfechos relatados pelos pacientes (21), foram incluídos 445 pacientes que receberam SOF/VEL/VOX e 152 que receberam placebo. A taxa de preenchimento dos instrumentos foi de 96% a 98%. Na semana 4 de tratamento houve uma melhora moderada em alguns domínios dos instrumentos SF-36 e FACIT-F em pacientes recebendo SOF/VEL/VOX: saúde geral, interações sociais, saúde mental, bem-estar emocional. Todos, exceto um domínio do CLDQ-HCV mostrou melhorias. No grupo que recebeu placebo, nenhuma melhora foi observada nos domínios analisados. Ao término do tratamento (semana 12), os mesmos domínios continuaram a melhorar nos pacientes tratados com SOF/VEL/VOX, com magnitude média de melhora variando de +1,5 a +9,1 pontos ($P < 0,05$). No grupo placebo os domínios permaneceram nos mesmos níveis reportados no início do tratamento ($P > 0,05$). No período de acompanhamento, as melhorias observadas durante o tratamento, mantiveram-se ou aumentaram até +11,1 pontos (semana 12 após término do tratamento) e até +16,6 pontos (semana 24 após término do tratamento) ($P < 0,05$). Houve diferença

estatisticamente significativa em favor de SOF/VEL/VOX em comparação ao placebo para o CLDQ-HCV na 4ª visita de acompanhamento, após o término de tratamento (Figura 3).

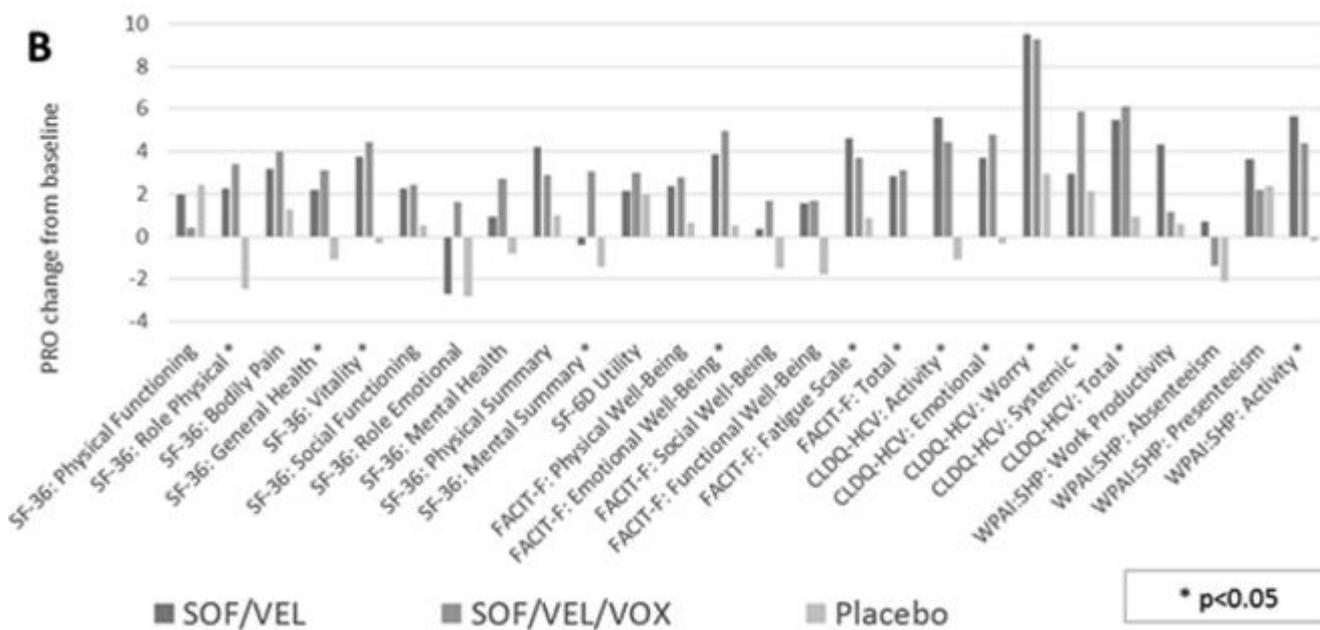


Figura 3. Alterações emergentes do tratamento, 4ª semana pós-tratamento (escala de 0 a 100)

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

No estudo POLARIS-1 a maioria dos pacientes tiveram pelo menos um evento adverso (AE), sendo 78% no grupo que recebeu SOF/VEL/VOX e 70,4% no grupo placebo. Os principais EA no grupo que recebeu medicamento, foram: cefaleia (25%), fadiga (21%), diarreia (18%) e náusea (14%). A maioria dos EA foram de graus 1 e 2 (leve ou moderado). EA grau 3 ou grau 4 foram reportados em cinco pacientes (1,9%) no grupo SOF/VEL/VOX e em quatro pacientes (2,6%) no grupo placebo. Um total de cinco pacientes (1,9%) tiveram EA sério no grupo SOF/VEL/VOX e sete pacientes (4,6%) no grupo placebo. Não houve registro de mortes durante o estudo.

Um paciente no grupo placebo precisou interromper o tratamento devido a eventos adversos. Quatro pacientes (um no grupo SOF/VEL/VOX e três no grupo placebo) descontinuaram permanentemente o tratamento devido a EA. O paciente que recebeu o medicamento, era hipertenso, iniciou tratamento com ramipril logo no início do estudo e evoluiu com angioedema.

Na subanálise do POLARIS-1, 112 (76%) dos 147 pacientes incluídos, tiveram pelo menos um evento adverso. Os EAs mais frequentes foram: fadiga (21%), cefaleia (20%), diarreia (19%) e náusea (14%). Apenas sete pacientes (5%) manifestaram EA graus 3 ou 4, e seis (4%) pacientes tiveram EAs graves, os quais não foram considerados relacionados ao tratamento. Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido aos EAs.

O perfil de segurança do medicamento parece ser comparável ao tratamento atualmente disponibilizado no SUS, predominando graus leve e moderado.

6.5 Avaliação do risco de viés

Na avaliação do risco de viés do ensaio clínico POLARIS-1, utilizando o instrumento RoB 2(16), o demandante considerou que havia baixo risco de viés (**Figura 4**). A Secretaria-Executiva está de acordo com o julgamento.

<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Ov</u>
POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	RVS12	+	+	+	+	+	+
POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 4 semanas	+	+	+	+	+	+
POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 24 semanas	+	+	+	+	+	+
POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+
POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	Segurança	+	+	+	+	+	+

Figura 4. Avaliação do risco de viés.

Fonte: Dossiê do demandante, pag 80.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

Para avaliação do nível das evidências e respectiva confiança, foi utilizado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(17). Para todos os desfechos o demandante considerou que há confiança moderada nos efeitos estimados, em função da evidência indireta, porém não detalhou o motivo do rebaixamento no domínio.

A Secretaria-Executiva analisou os desfechos reportados anteriormente e concluiu que, para o desfecho resposta virológica sustentada (RVS), a confiança na estimativa dos resultados é moderada, e para os desfechos de segurança, a confiança na evidência é baixa, por conta da inconsistência e imprecisão. Avaliação completa encontra-se no **Quadro 8**.

Para os desfechos reportados pelo paciente, incluindo qualidade de vida relacionada à saúde, como as diferenças entre os grupos e os respectivos intervalos de confiança não foram estimados e, para a maioria dos domínios não houve diferença estatisticamente significativa, exceto com o instrumento CLDQ-HCV, a confiança na estimativa da evidência não foi avaliado.

Quadro 8. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir comparado a placebo no retratamento de pacientes com hepatite C

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito	Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de vies	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	SOF/VEL/VOX	PLACEBO	RR (95% IC)	
Resposta virológica sustentada (RVS)(12 semanas após o término do tratamento)										
1	ECR	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhuma	253/263 (96.2%)	0/149 (0.0%)	não estimável	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos (qualquer grau)(12 semanas após o término do tratamento)										
1	ECR	não grave	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhuma	206/263 (78.3%)	107/152 (70.4%)	1.11 (0.99 a 1.26)	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos graves (12 semanas após o término do tratamento)										
1	ECR	não grave	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhuma	5/263 (1.9%)	7/152 (4.6%)	0.41 (0.13 a 1.28)	⊕⊕○○ Baixa

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; SOF/VEL/VOX: sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir

a. RVS é um desfecho intermediário. O comparador do estudo (placebo), difere do que foi proposto no PICO. A evidência foi rebaixada em um nível.

b. O comparador do estudo difere do que foi proposto no PICO. A evidência foi rebaixada em um nível.

c. O IC sobrepassa o efeito nulo. O risco de ocorrer um evento é igual nos dois grupos. A evidência foi rebaixada em um nível.

Fonte: Elaboração própria.

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O ensaio clínico POLARIS-1 demonstrou que sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir é eficaz no tratamento de pacientes com hepatite C, sem cirrose ou com cirrose compensada, previamente tratados com antivirais de ação direta. A percentagem de pacientes que alcançaram RVS na semana 12 após o término do tratamento foi consistente entre o estudo principal e a subanálise conduzida com os resultados dos pacientes que estavam no grupo placebo e posteriormente receberam o tratamento.

Eventos adversos foram frequentes (78%), porém eram de graus 1 e 2 e manejáveis com medicamentos sintomáticos. Eventos adversos graves foram infrequentes e nenhum resultou em óbito. O estudo não foi delineado para avaliar a segurança do tratamento em longo prazo, bem como morbidade relacionada à hepatite, ou mortalidade, portanto, há de se considerar tais dados nas incertezas.

Há de se levar em conta a incerteza em relação aos benefícios nos subgrupos com genótipos menos comuns, que tiveram menos representantes no estudo e cujos resultados não foram obtidos por comparação,

visto que tais pacientes foram alocados no grupo intervenção. Também há de se levar em conta os subgrupos de pacientes com comorbidades como injúria renal, coinfeções como HIV ou hepatite B, que não foram incluídos no estudo.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização do tratamento da hepatite C crônica em pacientes sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6, previamente tratados com antiviral de ação direta (DAA), com ou sem inibidores de NS55A, sob a perspectiva do SUS. As informações foram avaliadas pela Secretaria-Executiva com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (22). No Quadro 9 estão descritas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários da Secretaria Executiva da Conitec
Tipo de estudo	Custo-minimização	Em concordância com PCDT 2019, pag.41
População do estudo e subgrupos	Pacientes adultos com hepatite C crônica, sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6, previamente tratados com DAA, com ou sem inibidores de NS55A	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Alternativas comparadas	Glecaprevir/pibrentasvir ± ribavirina	Adequado
Horizonte temporal	12 semanas (intervenção) 16 semanas (comparador)	Adequado
Taxa de desconto	Não aplicável	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Não aplicável	Adequado
Medidas da efetividade	Não aplicável	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicável	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos do tratamento	Adequado
Método de modelagem	Não aplicável	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística unidirecional	Adequado

7.1.1 População

Pacientes adultos com hepatite C crônica, sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6, previamente tratados com DAA, com ou sem inibidores de NS5A.

7.1.2 Horizonte temporal

Foi considerado o tempo total de tratamento recomendado em bula para sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (12 semanas) e para o comparador, o tempo de tratamento preconizado no Ofício Circular nº 6/2022 (14) com glecaprevir/pibrentasvir ± ribavirina (16 semanas).

7.1.3 Custos

Os custos de glecaprevir/pibrentasvir foram obtidos do Painel de Preços. O demandante considerou o valor da compra nº 000042/2019 no valor de R\$ 84,57 por comprimido. A Secretaria-Executiva consultou o BPS e não identificou compras deste medicamento após 2019 (período de consulta: 01/01/2019 a 17/08/2022). Em consulta à Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais (CGAHV) do Ministério da Saúde (MS), foi confirmado que a última compra foi realizada em 2019, e o valor informado, muito próximo ao da compra informada pelo demandante: R\$ 84,53.

O demandante consultou o Banco de Preços em Saúde (BPS) para obter o valor de compra de ribavirina 250 mg e inseriu no modelo o valor de R\$ 6,19 por comprimido, o qual se refere a uma compra realizada pela Secretaria Estadual de Saúde do estado de São Paulo, em 2019. A Secretaria-Executiva da Conitec consultou a CGAHV/MS e obteve o valor de R\$ 2,00, referente a uma compra com assinatura de contrato em 2020 (ACT nº 03/2020). Assim, o valor foi atualizado nos cálculos enviados pelo demandante.

O preço proposto para sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) foi de R\$ 334,27 por comprimido, com desconto de 76,74% sobre o valor divulgado pela CMED em março de 2022, antes do reajuste anual dos medicamentos, vigente a partir de 01/04/2022. Portanto, considerando o valor do medicamento publicado pela CMED em julho de 2022 (R\$ 1.593,44 por comprimido), o desconto seria de aproximadamente 79% sobre o PMVG 18%.

O tratamento com SOF/VEL/VOX compreende a administração de um comprimido por dia, durante 12 semanas. Com glecaprevir/pibrentasvir são administrados três comprimidos uma vez ao dia, e com ribavirina, são 4 cápsulas de 250 mg por dia, no caso de pacientes adultos com peso menor que 75 kg (4), ambos durante 16 semanas (**Tabela 3**).

Para esta análise de custo-minimização, o demandante não considerou os gastos com medicamentos utilizados para o manejo das reações adversas dos tratamentos, possivelmente por conta da gravidade (grau 1 e 2) e por se tratar de intervenções de baixo custo.

Tabela 3. Custo dos tratamentos de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada

Medicamento	Posologia	Custo unitário	Custo diário	Custo total de tratamento
Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg/voxilaprevir 100mg	1 comp/ dia	R\$334,27	R\$334,27	R\$28.078,68
Glecaprevir 100mg/pibrentasvir 40mg	3 comp/dia	R\$84,57	R\$253,71	R\$28.415,52
Ribavirina 250mg	4 caps/dia	R\$2,00	R\$8,00	---
Glecaprevir 100mg/pibrentasvir 40mg + ribavirina	---	---	R\$ 261,71	R\$29.311,52

7.1.4 Resultados da avaliação econômica

Como a Secretaria-Executiva obteve valor mais atualizado de compra de ribavirina 250 mg, aqui será apresentado o resultado da análise de custo-minimização com o valor atualizado, considerando 12 semanas de tratamento com SOF/VEL/VOX e 16 semanas com glecaprevir/pibrentasvir ± ribavirina (**Tabela 4**). O tratamento com SOF/VEL/VOX resultou em economia de R\$ 336,84 por paciente, quando comparado com glecaprevir/pibrentasvir. Com o valor de ribavirina informado pelo demandante (R\$ 6,19), a economia foi calculada em R\$ 3.109,96. Com o valor atualizado pela Secretaria-Executiva (R\$ 2,00), a economia foi de R\$ 1.232,84 por paciente, ao comparar a demanda com glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina.

Tabela 4. Resultados da análise de custo-minimização realizada pelo demandante

Tratamento	Duração do tratamento	Custo diário ¹	Custo total de tratamento ¹	Custo Incremental ¹
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	12 semanas	R\$334,27	R\$28.078,68	---
glecaprevir/pibrentasvir	16 semanas	R\$253,71	R\$28.415,52	- R\$ 336,84
glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	16 semanas	R\$261,71	R\$29.311,52	- R\$ 1.232,84

¹por paciente

7.1.5 Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística univariada, o demandante utilizou o parâmetro “custo por comprimido” de SOF/VEL/VOX, glecaprevir/pibrentasvir (Erro! Fonte de referência não encontrada.) e ribavirina, m uma faixa de variação de +10% a -10%. Ao variar os valores de SOF/VEL/VOX, o parâmetro mostrou-se inversamente associado no modelo. Se o valor for 10% superior, o medicamento deixa de ser *cost-saving*.

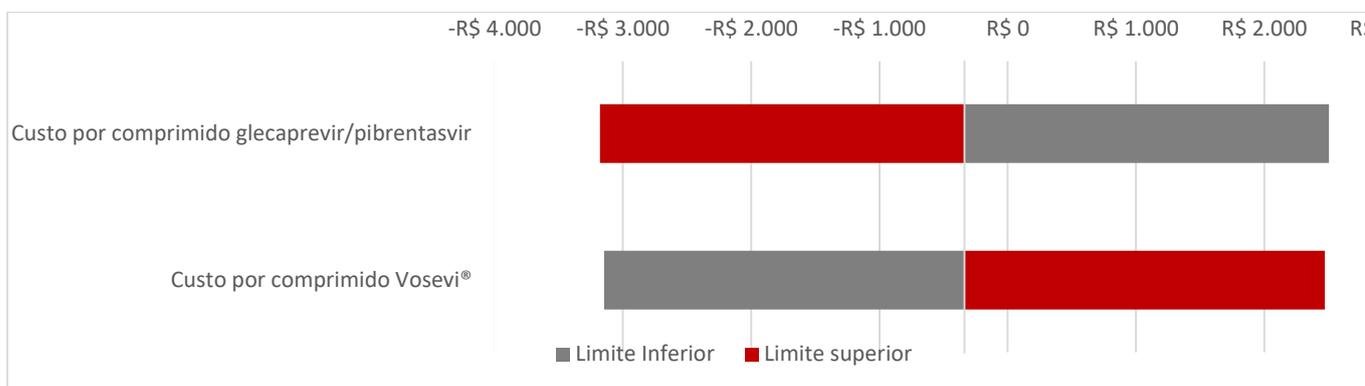


Figura 5. Análise de sensibilidade determinística.

Fonte: dossiê do demandante, pág. 60 (18)

7.1.6 Limitações da avaliação econômica

O estudo POLARIS-1 não foi delineado para testar a hipótese de equivalência em relação aos desfechos de eficácia e segurança, entre a tecnologia desta demanda e o tratamento atualmente disponibilizado no SUS. Portanto, a análise de custo-minimização está apoiada em uma hipótese não testada.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário de SOF/VEL/VOX no retratamento de pacientes atendidos no SUS com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAA), com ou sem inibidores de NS5A, comparando com cenário atual composto por glecaprenvir/pibrentasvir ± ribavirina.

7.2.1 População

O demandante calculou a população elegível aplicando “funil” epidemiológico (Tabela 5). Com base no documento “Plano para eliminação de hepatite C no Brasil”² o demandante utilizou o número estimado de pacientes que estariam em tratamento em 2020, totalizando 50.000 indivíduos por ano, e extrapolou para o período de 2022 a 2024. Para os anos 2025 e 2026, o demandante considerou 32.000 indivíduos, conforme estimado no Plano para eliminação de hepatite C no Brasil. Com base no estudo de Sette-Jr e col.³, que analisou dados de 219 pacientes de São Paulo e Porto Alegre, o demandante estimou que 5% dos pacientes em tratamento, precisariam retratar a doença. Essa proporção é compatível com a estimativa da Organização Mundial de Saúde⁴, em que 3% a 5% dos pacientes não alcançariam RVS e precisariam de retratamento. Aplicou-

² Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano para eliminação da hepatite C no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018.

³ Sette-Jr H, Cheinquer H, Wolff FH, Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SRP, Barros MFA. Treatment of Chronic HCV infection with the new direct acting antivirals (DAA): first report of a real-world experience in southern Brazil. *Annals Hepatol* 16(5):727-733.

⁴ World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization, 2018.

se os percentuais referentes a pacientes sem cirrose e com cirrose, com a respectiva estimativa de pacientes com cirrose compensada (Child-Pugh A), baseados nos relatórios da Conitec divulgados em 2015⁵ e 2016⁶. Deste montante, foram subtraídos os pacientes coinfectados com HIV (10%), com base na estimativa publicada no relatório de análise do PCDT de hepatite C e coinfeções (2018). No boletim epidemiológico de hepatites virais 2022⁷, a proporção de pacientes com hepatite C crônica coinfectados com HIV é de 7,3%. Com esta população estimada pelo demandante, constituiu-se o **cenário 1**, nos cálculos do impacto orçamentário.

Tabela 5. Racional epidemiológico para cálculo da população elegível

Descrição da população	2022	2023	2024	2025	2026
Pessoas em tratamentos	50.000	50.000	50.000	32.000	32.000
Número de retratamentos (5%)	2.500	2.500	2.500	1.600	1.600
Não cirróticos (46%)	1.150	1.150	1.150	736	736
Cirróticos (54%)	1.350	1.350	1.350	864	864
Child-Pugh A (90%)	1.215	1.215	1.215	778	778
Coinfectados com HIV - Não Cirróticos (10%)	115	115	115	74	74
Coinfectados com HIV - Cirrótico Child-Pugh A (10%)	122	122	122	78	78
População elegível	2.129	2.129	2.129	1.362	1.362

A Secretaria-Executiva obteve com a CGAHV/MS alguns dados dos registros do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos para Hepatites Virais (Siclom), que sinalizaram que o cálculo da população elegível estaria superestimado. Com base nesses dados (**Tabela 6**), a Secretaria-Executiva refez os cálculos da população elegível para a análise de impacto orçamentário.

Tabela 6. Quantidade de pacientes em tratamento de hepatite C, 2016 a 2021

Descrição da população	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Fonte
Quantidade de pacientes em tratamento	36.945	22.755	16.966	36.658	19.219	14.549	SIA/Siclom

Como os dados não estão lineares, foram considerados os anos de 2016 e 2019, para estimar a população máxima elegível (**Tabela 7**), e os dados de 2016 a 2019 (pré pandemia) para estimar a população mínima elegível (**Tabela 8**).

Tabela 7. Racional epidemiológico para cálculo da população máxima elegível, baseado em dados do Siclom (12/2020 a 07/2022)

Descrição da população	2023	2024	2025	2026	2027
Quantidade de pacientes em tratamento	36.371	36.084	35.797	35.510	35.223
Quantidade de pacientes em retratamento (4%)	1.469	1.458	1.446	1.435	1.423

⁵ Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: simeprevir, sofosbuvir e daclastavir no tratamento da hepatite C crônica e coinfeções. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015.

⁶ Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.

⁷ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Hepatites virais, 2022

Cirróticos Child-Pugh B ou C (11%)	156	154	153	152	151
Coinfectados com HIV – sem cirrose (17%)	260	258	256	254	252
Coinfectados com HIV - cirrose Child-Pugh A (7%)	105	105	104	103	102
População elegível	948	941	933	926	918

Tabela 8. Racional epidemiológico para cálculo da população mínima elegível, baseado em dados do Siclom (12/2020 a 07/2022)

Descrição da população	2023	2024	2025	2026	2027
Quantidade de pacientes em tratamento	24.674	24.009	23.344	22.679	22.014
Quantidade de pacientes em retratamento (4%)	997	970	943	916	889
Cirróticos Child-Pugh B ou C (11%)	106	103	100	97	94
Coinfectados com HIV – sem cirrose (17%)	177	172	167	162	158
Coinfectados com HIV - cirrose Child-Pugh A (7%)	71	70	68	66	64
População elegível	643	626	608	591	574

Estimando a população a partir de dados mais representativos do atual cenário de tratamento da hepatite C, a população elegível é consideravelmente inferior ao calculado pelo demandante, porém os três resultados serão utilizados para as análises de cenários e assim permitir a visualização do impacto das incertezas.

7.2.2 Custos

Os custos de glecaprevir/pibrentasvir foram obtidos do Painel de Preços. O demandante considerou o valor da compra nº 000042/2019 no valor de R\$ 84,57 por comprimido. A Secretaria-Executiva consultou o BPS e não identificou compras deste medicamento após 2019 (período de consulta: 01/01/2019 a 17/08/2022). Em consulta à Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das hepatites virais (CGAHV) do Ministério da Saúde, foi confirmado que a última compra foi realizada em 2019, e o valor informado, muito próximo ao do demandante: R\$ 84,53.

A Secretaria-Executiva da Conitec consultou a CGAHV/MS, obteve o valor de R\$ 2,00 para ribavirina, e atualizou nos cálculos enviados pelo demandante. O preço proposto para sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) foi de R\$ 334,27 por comprimido.

O tratamento com SOF/VEL/VOX compreende a administração de um comprimido por dia, durante 12 semanas. Com glecaprevir/pibrentasvir são administrados três comprimidos uma vez ao dia, e com ribavirina, são 4 cápsulas de 250 mg por dia, no caso de pacientes adultos com peso menor que 75 kg (4), ambos durante 16 semanas (**Tabela 9**).

Tabela 9. Custo dos tratamentos de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada

Tratamento	Duração do tratamento	Custo diário	Custo total de tratamento
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	12 semanas	R\$334,27	R\$28.078,68
glecaprevir/pibrentasvir	16 semanas	R\$253,71	R\$28.415,52
glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	16 semanas	R\$261,71	R\$29.311,52

7.2.3 Market-share

O demandante assumiu a premissa de que atualmente 80% dos pacientes que necessitam de retratamento, o fazem com glecaprevir/pibrentasvir e 20% utilizam glecaprevir/pibrentasvir associado à ribavirina. A entrada de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no SUS iniciaria com 30% do mercado público no primeiro ano após a incorporação do medicamento, com crescimento estável de 10% ao ano, até alcançar 70% deste mercado a partir do 5º ano após a incorporação, constituindo o **cenário 1**.

Diante da incerteza do mercado atual, o demandante analisou o impacto orçamentário em dois outros cenários que denominou “pior cenário”, em que glecaprevir/pibrentasvir ocuparia 100% do mercado, e “melhor cenário”, em que glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina representaria 100% de participação do mercado. Considerando que ribavirina só está disponibilizada no SUS para pacientes com cirrose, prescrição a critério médico, e com base nos dados de dezembro de 2020 a julho de 2022, em que 31% dos pacientes retratados receberam ribavirina, frente a improbabilidade dos cenários propostos, a Secretaria-Executiva desconsiderou o impacto orçamentário dos mesmos.

7.2.4 Resultados da análise de impacto orçamentário

Os resultados informados pelo demandante geraram impacto orçamentário com economia de recursos no montante de aproximadamente R\$ 569 mil no primeiro ano de incorporação, totalizando economia de aproximadamente R\$ 4,7 milhões no acumulado de cinco anos (**Tabela 10**).

Tabela 10. Cenário 1: Impacto orçamentário incremental com a incorporação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no SUS.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário (Cenário de referência) ¹ R\$	Taxa de difusão	Impacto orçamentário (Cenário de incorporação) R\$	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção R\$
2022	2.129	61.662.952	30%	61.093.707	-569.244
2023	2.129	61.662.952	40%	60.903.959	-758.992
2024	2.129	61.662.952	50%	60.714.211	-948.741
2025	1.362	61.662.952	60%	60.524.463	-1.138.489

2026	1.362	61.662.952	70%	60.334.715	-1.328.237
Total em 5 anos		308.314.758		303.571.055	-4.743.703

¹Participação no mercado: glecaprevir/pibrentasvir (80%); glecaprevir/pibrentasvir+ribavirina (20%)

Com a população elegível recalculada (**cenário 2**), a incorporação de SOF/VEL/VOX continua gerando economia de recursos ao SUS no valor de aproximadamente **R\$ 1,3 milhões** ao longo de cinco anos, quando se considerou a estimativa da população máxima elegível.

Tabela 11. Cenário 2 (população máxima elegível): Impacto orçamentário incremental com a incorporação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no SUS

Ano	População elegível	Impacto orçamentário (Cenário de referência) R\$	Taxa de difusão	Impacto orçamentário (Cenário de incorporação) R\$	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção R\$
2023	948	R\$27.117.610	30%	R\$26.970.795	-R\$146.815
2024	941	R\$27.117.610	40%	R\$26.921.857	-R\$195.753
2025	933	R\$27.202.582	50%	R\$26.915.405	-R\$287.177
2026	926	R\$27.202.582	60%	R\$26.857.969	-R\$344.613
2027	918	R\$27.202.582	70%	R\$26.800.534	-R\$402.048
Total em 5 anos					-R\$1.376.406

¹Recalculada com base em informações da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das hepatites virais

No **cenário 3**, com a estimativa da população mínima elegível, a incorporação de SOF/VEL/VOX continua gerando economia de recursos ao SUS, no valor de aproximadamente **R\$ 934 mil** ao longo de cinco anos.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário (Cenário de referência) R\$	Taxa de difusão	Impacto orçamentário (Cenário de incorporação) R\$	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção R\$
2023	644	R\$18.402.223	30%	R\$18.302.594	-R\$99.630
2024	626	R\$18.402.223	40%	R\$18.269.384	-R\$132.840

2025	609	R\$18.459.886	50%	R\$18.265.005	-R\$194.881
2026	592	R\$18.459.886	60%	R\$18.226.029	-R\$233.857
2027	574	R\$18.459.886	70%	R\$18.187.053	-R\$272.833
Total em 5 anos					-R\$934.040

7.2.5 Resultado da análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística o demandante variou alguns parâmetros, como preço do medicamento por comprimido, *market-share*, e percentuais de pacientes utilizados nas estimativas da população elegível. Os parâmetros com maior incerteza foram os preços do tratamento atual (glecaprevir/pibrentasvir) e da tecnologia da demanda (SOF/VEL/VOX). Os demais parâmetros não afetaram o resultado de forma expressiva (Figura 6).

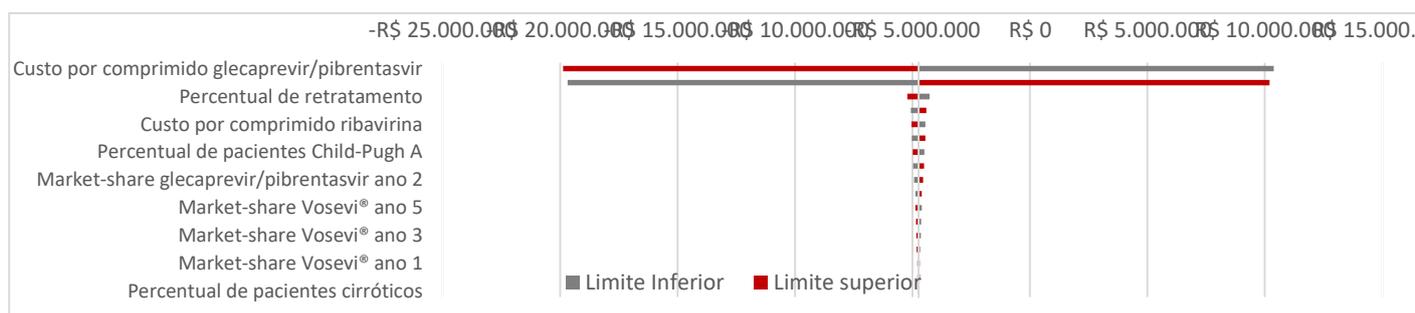


Figura 6. Análise de sensibilidade determinística (cenário referência).
Fonte: dossiê do demandante, página 65.

7.2.6 Limitações da análise de impacto orçamentário:

A estimativa da quantidade de pacientes em tratamento se embasou em uma meta do Ministério da Saúde divulgada em 2018 com previsibilidade até 2030 e que atualmente não reflete a atualidade, inclusive a área técnica pretende repactuar o plano. De posse de valores mais próximos da realidade, a Secretaria-Executiva verificou que a população estava superestimada e refez a análise de impacto orçamentário, apresentado como cenários 2 e 3.

O *market-share* é uma incerteza que poderia impactar nos resultados, porém, ao testar variações na difusão, tanto do comparador, quanto do medicamento da demanda, ainda assim, os resultados foram de economia.

8. RECOMENDAÇÕES DAS AGÊNCIAS DE ATS

Em consulta às agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde descritas no **Quadro 10**, foi identificada recomendação favorável ao uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para o retratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica.

Quadro 10. Recomendação das agências de ATS

Agência (país)	Situação (ano)	Indicação	Comentários
NICE (Reino Unido)	Incorporado (2018)	Pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada Pacientes previamente tratados com DDAs: genótipo 1 a 6 Pacientes não tratados com DDAs: genótipo 3	No momento das análises não havia nenhum outro medicamento disponível para falha terapêutica. O demandante apresentou para a agência um estudo de custo-efetividade.
SMC (Escócia)	Incorporado (2018)	Pacientes que falharam em alcançar RVS com DAA; Pacientes não tratados com DAA, com genótipo 3, com ou sem cirrose.	Glecaprevir-pibentrasvir já estava aprovado como opção terapêutica. O demandante apresentou para a agência um estudo de custo-utilidade e custo-minimização.
INFARMED (Portugal)	Não avaliado	---	---
CADTH (Canadá)	Incorporado (2018)	Pacientes com ou sem cirrose compensada; Pacientes previamente tratados com inibidor NS5A: genótipo 1 a 6; Pacientes previamente tratados com sofosbuvir sem inibidor NS5A: genótipo 1 a 4.	Glecaprevir-pibentrasvir já estava aprovado como opção terapêutica. O demandante apresentou para a agência um estudo de custo-utilidade.
TGA/PBS (Austrália)	Incorporado (2018)	Pacientes que falharam ao tratamento com inibidor NS5A, independente do genótipo	Glecaprevir-pibentrasvir já estava aprovado como opção terapêutica. O demandante apresentou para a agência um estudo de custo-utilidade.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*. SMC: *Scottish Medicines Consortium*. INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. TGA/PBS: *Therapeutic Goods Administration/Pharmaceutical Benefits Scheme*. DDAs: antivirais de ação direta.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite C sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), para todos os genótipos (1 a 6), que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, em regimes com ou sem inibidores da NS5A. A busca foi realizada em agosto de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Hepatitis C, Chronic | Phase 3, 4;

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Hepatitis C virus infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos a partir de fase 3, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico desta condição clínica.

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública de número 23/2022 foi aberta de 12/05/2022 a 22/05/2022, e quatro pessoas se inscreveram. O participante é presidente do Grupo Otimismo de Apoio ao Portador de Hepatite e Aliança Independente dos Grupos de Apoio. É fundador e membro da World Hepatitis Alliance. O participante iniciou sua fala corroborando a população superestimada pelo demandante e comentou em linhas gerais sobre a eficácia dos tratamentos disponíveis para iniciar ou retratar os pacientes. Manifestou sua opinião de que o medicamento proposto deveria ser ofertado pela empresa Gilead gratuitamente, visto que sofosbuvir/velpatasvir é um tratamento pangenotípico vendido pela empresa ao SUS e que ao falhar, será substituído por outro medicamento da mesma empresa. Também mencionou o motivo para os pacientes darem preferência ao sofosbuvir/velpatasvir sem ribavirina, por conta dos efeitos adversos, e o benefício de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir em relação à comodidade posológica.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente a recomendação da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV-AIDS e das Hepatites Virais/MS para o retratamento de pacientes adultos com hepatite C sem cirrose ou com cirrose Child-A é glecaprevir/pibrentasvir com ou sem ribavirina por 16 semanas, conforme ofício circular nº 6 (14). Nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde para o cuidado e tratamento de pessoas diagnosticadas com hepatite C crônica (2018) há recomendação de uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou glecaprevir/pibrentasvir no retratamento de pessoas infectadas com o vírus da hepatite C e que falharam ao tratamento prévio.

Os medicamentos preconizados no PCDT para hepatite C constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2022, sob o bloco de financiamento do componente estratégico da assistência farmacêutica desde 2020, conforme Portaria GM/MS nº 1.537/2020, sendo o Ministério da Saúde o

responsável pelo financiamento, aquisição e distribuição dos medicamentos destinados ao tratamento das hepatites virais aos almoxarifados estaduais e do Distrito Federal.

Dentre as cinco agências de ATS consultadas, quatro já analisaram os dados clínicos e avaliação econômica, e recomendaram em 2018 a inclusão de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para o retratamento da hepatite C em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada. No sítio eletrônico da INFARMED não consta nenhuma publicação desta tecnologia.

O ensaio clínico POLARIS-1 demonstrou que sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir é eficaz no tratamento de pacientes com hepatite C, sem cirrose ou com cirrose compensada, previamente tratados com antivirais de ação direta. A percentagem de pacientes que alcançaram RVS na semana 12 após o término do tratamento foi consistente entre o estudo principal e a subanálise conduzida com os resultados dos pacientes que estavam no grupo placebo e posteriormente receberam o tratamento.

Eventos adversos foram frequentes (78%), porém eram de graus 1 e 2 e manejáveis com medicamentos sintomáticos. Eventos adversos graves foram infrequentes e nenhum resultou em óbito.

Na avaliação econômica, o demandante apresentou uma análise de custo-minimização comparando os custos do tratamento atualmente disponibilizado no SUS com a tecnologia proposta, o que resultou em economia no tratamento completo, de aproximadamente R\$ 300,00 ou R\$ 1.200,00 por paciente, a depender do uso com ribavirina ou não. A respeito do estudo apresentado, a Secretaria Executiva salientou que o estudo POLARIS-1 não foi delineado para testar a hipótese de equivalência entre a tecnologia da demanda e o tratamento atualmente disponibilizado no SUS, e que, portanto, a análise de custo-minimização está apoiada em uma hipótese não testada.

Na análise de impacto orçamentário, o medicamento mostrou-se econômico, desde que o demandante mantenha o valor proposto.

Frente ao apresentado, deve-se ponderar sobre algumas informações relacionadas ao ensaio clínico:

- ✓ Pacientes com genótipos menos comuns foram pouco representados no estudo e incluídos apenas no grupo intervenção, não gerando então resultados por comparação ou com poder estatístico;
- ✓ O estudo não foi conduzido com comparador ativo disponível no SUS;
- ✓ Não foram incluídos pacientes coinfectados com hepatite B ou HIV, ou pacientes com injúria renal, portanto, não se sabe se o medicamento pode ser utilizado por estes pacientes.
- ✓ O estudo não foi delineado para avaliar a segurança do tratamento em longo prazo, bem como morbidade relacionada à hepatite, ou mortalidade.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 112ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de setembro de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com ou sem inibidor de NS5A. Os membros consideraram a evidência científica suficiente e favorável à tecnologia, mostrou-se econômica, tanto na análise de custo-minimização, quanto no impacto orçamentário, e será mais uma opção de tratamento, junto com glecaprevir/pibrentasvir, gerando assim, concorrência de mercado e acesso.

13. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 66 foi realizada entre os dias 23/09/2022 e 13/10/2022. Foram recebidas 32 contribuições, sendo sete pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 25 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das sete contribuições recebidas via formulário técnico-científico, todos os participantes concordaram com a recomendação preliminar de incorporação do medicamento sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir para o retratamento da hepatite C crônica em pacientes com ou sem cirrose.

Perfil dos participantes

Nas contribuições técnico-científicas, a maioria eram de profissionais de saúde (n=4), e um participante se categorizou como “interessado no tema”. Também houve a participação de um representante da empresa fabricante do medicamento e de uma organização da sociedade civil (**Tabela 12**).

Tabela 12. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 66/2022 conforme perfil do participante

Característica	Total (%)
Pessoa física	
Profissional de saúde	4 (57,1)
Interessado no tema	1 (14,3)
Familiar, amigo, cuidador de paciente	0
Paciente	0
Pessoa jurídica	
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (14,3)
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	1 (14,3)

Com relação às características demográficas, 29% dos participantes eram do sexo feminino e 71% do sexo masculino. A cor branca predominou em 71%, e 85,7% eram da região sudeste do Brasil (**Tabela 13**)

Tabela 13. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 66/2022, via formulário técnico científico

Característica	Total (%)
Sexo	
Feminino	2 (29,0)
Masculino	5 (71,0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0
Branco	5 (71,0)
Indígena	0
Pardo	2 (29,0)
Preto	0
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (14,3)
18 a 24 anos	0
25 a 39 anos	2 (28,6)
40 a 59 anos	2 (28,6)
60 anos ou mais	2 (28,6)
Regiões brasileiras	
Norte	0

Nordeste	1 (14,3)
Sul	0
Sudeste	6 (85,7)
Centro-oeste	0

Evidência Clínica

Os principais aspectos apontados pelos sete participantes versaram sobre a eficácia, tolerância ao tratamento, comodidade posológica, qualidade de vida dos pacientes, alternativa terapêutica, e economia de recursos. Não houve nenhum acréscimo de dados de evidência clínica.

Contribuições dos profissionais de saúde, relacionadas ao benefício do medicamento:

“Trata-se de um regime pangenotípico, com alta taxa de resposta virológica sustentada, bem tolerado, menos comprimidos ao dia e menor tempo de tratamento que o esquema recomendado atualmente, o que melhorará a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, as melhores guias internacionais já o recomendam.”

“A incorporação permite o tratamento de pacientes falhados a DAAs atualmente disponibilizados no SUS com alta eficácia, tolerabilidade e segurança requerendo posologia simplificada de apenas um comprimido ao dia por 12 semanas sem ribavirina.”

A empresa fabricante da tecnologia avaliada fez a seguinte contribuição via anexo:

“Em linha com a recomendação preliminar da CONITEC favorável à incorporação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, os principais guidelines existentes para o tratamento da hepatite C, como da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) em conjunto com a Infectious Diseases Society of America (IDSA), recomendam o esquema com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas como primeira escolha para o retratamento de pacientes com HCC, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, que apresentaram falha a outros regimes de antivirais de ação direta (DAAs) contendo sofosbuvir ou falhados ao elbasvir/grazoprevir.”

Avaliação econômica

As manifestações não acrescentaram nenhum dado ou modificaram a avaliação previamente disponibilizada no relatório durante a consulta pública.

Análise de impacto orçamentário

Apenas a empresa fabricante do medicamento manifestou-se via carta submetida como anexo ao formulário da consulta pública, na qual, manifestou estar de acordo com as atualizações da população elegível e recálculos dos valores do impacto orçamentário e reiterou a economia gerada com a incorporação do medicamento.

A empresa submeteu novo cálculo do impacto orçamentário, utilizando a população estimada e apresentada na 112ª reunião da Conitec. Neste cálculo a empresa considerou a percentagem de pacientes retratados com glecaprevir/pibrentasvir apurados no Siclom entre dezembro de 2020 e julho de 2022, previamente informado pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das hepatites virais (CGAHV) do Ministério da Saúde. A empresa também reenviou o impacto orçamentário com *Market-share* de 100%, pois com o processo de licitação para compra do regime de tratamento da hepatite C, haverá um único medicamento sendo ofertado no SUS. Assim, o *Market-share* do cenário atual e projetado foram estabelecidos (Tabela 14 e Tabela 15).

Tabela 14. Market-share no cenário atual

	2022	2023	2024	2025	2026
glecaprevir/pibrentasvir	69%	69%	69%	69%	69%
glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	31%	31%	31%	31%	31%
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 15. Market-share no cenário projetado

	2022	2023	2024	2025	2026
glecaprevir/pibrentasvir	0%	0%	0%	0%	0%
glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	0%	0%	0%	0%	0%
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	100%	100%	100%	100%	100%

Com estes Market-share e população atualizada, o impacto orçamentário continuou gerando economia de recursos ao SUS, variando de R\$ 2,78 milhões e R\$ 4,26 milhões com as populações mínima e máxima elegíveis. Tais resultados corroboram com os valores obtidos anteriormente e apresentados na 112ª reunião da Conitec.

A empresa também reforçou seu compromisso em manter o preço teto de R\$ 334,27 por comprimido, o qual representa um desconto de 79% sobre o PMVG 18%, caso ocorra a incorporação do mesmo.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve sete contribuições submetidas via formulário técnico-científico opinando sobre a recomendação preliminar de incorporação de sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir+ no tratamento de pacientes com hepatite C com ou sem cirrose Child-A.

Dentre os principais motivos para os participantes concordarem com a recomendação da Conitec, destacam-se: a necessidade de mais uma opção terapêutica, eficácia demonstrada no ensaio clínico, tolerância

ao tratamento, comodidade posológica, qualidade de vida dos pacientes, além da economia de recursos. Não houve nenhum acréscimo de dados de evidência clínica, avaliação econômica ou no impacto orçamentário.

Contribuições de pessoas jurídicas

Foram recebidas duas contribuições de pessoas jurídicas, uma da organização da sociedade civil (OSS) e uma da empresa detentora do registro da tecnologia demandada. Ambos concordaram com a recomendação preliminar favorável à incorporação.

A OSS representa um grupo de apoio ao portador de hepatite e manifestou-se com a seguinte contribuição:

“Tem a grande vantagem para o paciente que não necessita utilizar a Ribavirina e a posologia é de somente uma capsula ao dia.”

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Na análise qualitativa de dados de contribuições de experiência e opinião da CP nº 66/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de análise de conteúdo por meio de codificação e categorização temática. O tratamento dos dados e a operacionalização da análise foram feitos com o auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

A síntese dessa análise pode ser encontrada na **Figura 8**, ao final do relatório. A síntese oferece um panorama das principais categorias temáticas construídas a partir da análise das contribuições do formulário de experiência e opinião nesta consulta pública. Houve predominância das contribuições de profissionais de saúde, seguidos por interessados no tema. Os principais argumentos favoráveis à incorporação levantados estão relacionados à recuperação dos pacientes em decorrência do uso do medicamento, a necessidade de garantir acesso a todos, o direito à saúde e a possibilidade de redução de gastos com outros tratamentos que não apresentam a mesma taxa de resposta que o que está em avaliação.

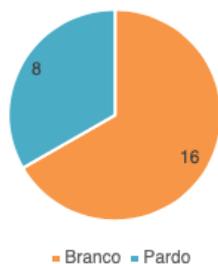
Síntese dos resultados

A Consulta Pública nº 66/2022, aberta entre 23 de setembro e 13 de outubro de 2022, recebeu 25 respostas de experiência e opinião, das quais, um formulário não contemplava a tecnologia em análise, sendo excluído. Das contribuições, três foram feitas por representantes de pessoa jurídica, classificadas como organização da sociedade civil. Entre aquelas que responderam como pessoa física, 12 contribuíram como profissional de saúde; 1 como familiar, amigo ou cuidador; 6 como interessados no tema e 2 pacientes. A maior parte das contribuições foi enviada por pessoas do sexo feminino (n=13), brancas (n=16)(Gráfico 1), da região sudeste (n=13)(Gráfico 12)e com idade entre 25 e 39 anos (n=11)(Gráfico 3).

Gráfico 1 – Composição racial

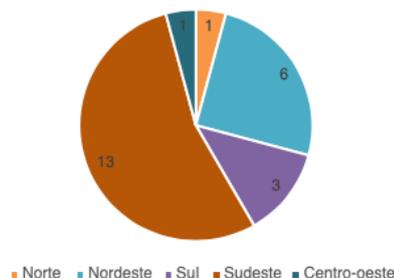
Gráfico 2 – Composição regional

Composição racial



Fonte: Conitec, 2022

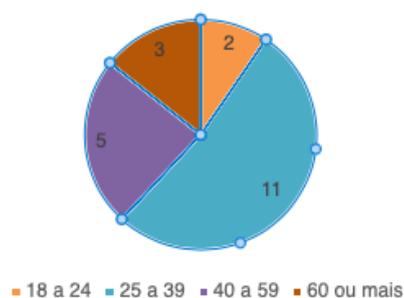
Composição regional



Fonte: Conitec, 2022

Gráfico 3 – Composição etária

Composição etária



Fonte: Conitec, 2022

Dos 24 participantes na consulta pública, todos se manifestaram favoráveis à incorporação do sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir para o retratamento da hepatite C crônica em pacientes com ou sem cirrose compensada. Portanto, todos os participantes concordaram com a decisão preliminar da Conitec.

A consulta de experiência e opinião foi conduzida a partir de três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário, quais sejam: 1) opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com o medicamento avaliado e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Com relação à primeira dimensão, os respondentes que apresentaram argumentos favoráveis à incorporação do sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir indicaram como pontos principais: a importância de garantir acesso aos medicamentos a todos; a importância dele para a recuperação dos pacientes; a alta taxa de resposta; o direito à saúde como garantia essencial a todos e que a incorporação evita gastos com outros tratamentos. No **Quadro 11** constam alguns trechos de comentários dos participantes.

Quadro 11 – Trechos ilustrativos de contribuições acerca de opinião sobre a incorporação da tecnologia

Opinião sobre o medicamento	Trechos ilustrativos das contribuições
-----------------------------	--

Recuperação	"A hepatite C tem de forma natural as graves formas evolutivas ocasionadas pelo vírus para as quais ainda não se conseguiu uma vacina. Assim, mesmo com os eficazes tratamentos atuais, um percentual baixo, porém, de seres humanos não conseguem eliminar com os vírus e assim esse fármaco traz essa grande esperança." (Paciente) "Acredito que seja uma forma de ajudar as pessoas acometidas pela patologia em seu estágio crônico." (Profissional de Saúde)
Acesso ao medicamento	"Temos que dar oportunidade aos poucos que não foram curados da hepatite C e que não têm condições de pagar por um remédio desses a ficarem também curados dessa doença mortal." (Paciente)
Redução de gastos	"Medicamentos indispensáveis para o tratamento. Seu custo na verdade é um investimento, tendo em vista que podem evitar que o SUS tenha que arcar com as complicações crônicas da hepatite, como cirrose avançada, hemorragia digestiva e câncer." (Profissional de Saúde)
Direito à saúde	"A saúde deve ser oferecida na sua totalidade e plenitude a todos sem discriminação". (Interessado no tema)

Na segunda dimensão, experiência com o medicamento, foram identificadas 09 referências que indicam efeitos positivos e 03 que indicam os efeitos negativos do medicamento. Quanto aos efeitos positivos, foram indicados o aumento na qualidade de vida dos pacientes; a alta taxa de resposta e recuperação total dos pacientes. Quanto aos efeitos negativos, os respondentes indicaram que o medicamento tem um custo alto e apresenta alguns efeitos adversos. No **Quadro 12** estão alguns trechos dos comentários dos participantes.

Quadro 12 – Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com o medicamento em avaliação

Dimensão temática: experiência com o medicamento em avaliação		Trechos ilustrativos das contribuições
Efeitos Positivos	Recuperação	"Uma grande eficácia nos casos de retratamento do VHC." (Profissional de Saúde) "Maior sucesso terapêutico e maior resultado para resgate de insucesso com outras alterações." (Profissional de Saúde)
	Taxa de resposta	"Excelentes taxas de cura da hepatite C, com mais de 97% de resposta virológica sustentada." (Profissional de Saúde)
	Qualidade de vida	"Observei uma melhora na qualidade de vida nos pacientes que obtiveram acesso a medicação." (Profissional de Saúde)
Efeitos Negativos	Efeitos Adversos	"Pouquíssimos eventos adversos, como cefaleia e sintomas gastrointestinais." (Profissional de Saúde)

Por fim, quanto à terceira dimensão de análise, experiência com outros medicamentos, os participantes indicaram outros medicamentos utilizados, alguns combinados também com o sofosbuvir. A gama de medicamentos indicada pode ser vista na nuvem de palavras abaixo (**Figura 7**). Com relação aos efeitos positivos

e negativos, mesmo aqueles respondentes que indicaram ter experiência com outros medicamentos, alguns não apontaram seus efeitos positivos e negativos e, em vários casos, não foram identificadas diferenças entre eles e os medicamentos em avaliação. Entre os pontos positivos levantados estão a boa taxa de resposta ao tratamento e a recuperação dos pacientes. Quanto aos efeitos negativos, destacam-se a baixa eficácia de alguns medicamentos apontados e os efeitos adversos. Para facilitar a visualização, no **Quadro 13** estão descritos os efeitos positivos e negativos dos medicamentos combinados apontados pelos respondentes.

Quadro 13 – Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outros medicamentos

Outros medicamentos		
	Efeitos Positivos	Efeitos Negativos
sofosbuvir + letapasvir + ribavirina	Bons resultados (Profissional de Saúde)	"Poucos resultados negativos - eficácia baixa (Profissional de Saúde)"
sofosbuvir + daclatasvir	"Os medicamentos citados acima como meu último tratamento não trouxeram reações adversas, não perdi minha qualidade de vida com eles e, transplantado, pois tive a oportunidade de varrer esse vírus do meu organismo, que atacaria de forma impiedosa o órgão que recebi graças a um SIM de uma família." (Paciente)	não reportado
mesalazina e azatioprina	"Estabilidade da doença." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	não reportado
interferon + ribavirina	não reportado	"Muito efeito colateral, pouca resposta." (Profissional de Saúde)
glecaprevir + pibrentasvir	"Excelentes taxas de resgate e cura da hepatite C." (Profissional de Saúde)	não reportado

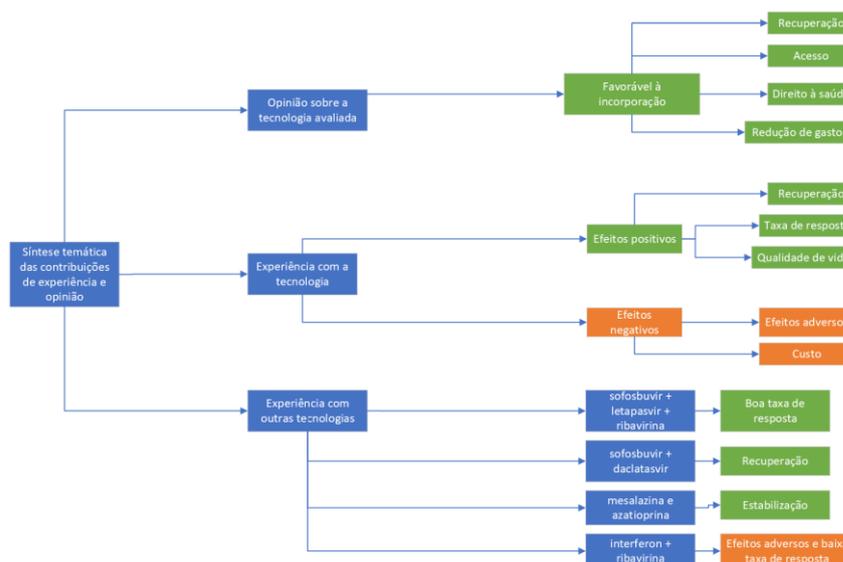
Entre as alternativas de tratamento foram apontados a quimioterapia, e a variedade de medicamentos que podem ser usados nessa terapia, e outros medicamentos, como alectinibe e brigatinibe.

Figura 7 – Nuvem de palavras de tratamentos alternativos



Fonte: Conitec, 2022

Figura 8 - Síntese temática das contribuições de experiência e opinião



14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Plenário da Conitec, em sua 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta, com inibidor de NS5A, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 779/2022.

A recomendação final difere parcialmente do que foi pleiteado apenas no que tange o inibidor de NS5A. Na solicitação do demandante constava: “Retratamento de pacientes com hepatite C crônica sem cirrose ou com

cirrose compensada (Child-Pugh A), portadores dos genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidor de NS5A.”

Na bula do medicamento registrado na Anvisa, a indicação para os genótipos 1 a 6 é somente para os pacientes previamente tratados **com** medicamento inibidor de NS5A.

A Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais (CGAHV) do Ministério da Saúde considera que os pacientes previamente tratados com medicamentos que não são antivirais de ação direta (DAA), como por exemplo, alfapecuinterferona, ribavirina, ou que foram tratados com DAA mas que não é inibidor de NS5A, como o sofosbuvir, não configuram retratamento, são considerados “virgens” de tratamento e seguirão as recomendações do Ministério da Saúde para o tratamento inicial da doença, e não as recomendações de retratamento.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 163, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com inibidor de NS5A, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.054522/2022-76, 0030574767.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com inibidor de NS5A, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

16. REFERÊNCIAS

1. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource.
2. Organization WH. Hepatitis C [Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c>].
3. Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006;3(2):47-52.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
5. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):S58-S68.
6. Organization WH. WHO publishes updated guidance on hepatitis C infection [cited 2022 28 Jul]. Available from: <https://www.who.int/news/item/24-06-2022-WHO-publishes-updated-guidance-on-hepatitis-C-infection>.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Hepatites virais 2022.
8. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. (1527-3350 (Electronic)).
9. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2005;38(1):41-9.
10. Sharma SA, Feld JJ. Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV. *Current Gastroenterology Reports*. 2014;16(2):371.
11. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, España Contreras P, Pinazo Martínez I, De La Cruz Lombardo J, Olmedo Martín R. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(29):6573.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância, prevenção e controle das IST, HIV/AIDS, e das hepatites virais. Plano para eliminação da hepatite C no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
13. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. 2015;63(6):11.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de doenças de condições crônicas e infecções sexualmente transmissíveis. Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/DCCI/SVS/MS.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
17. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
18. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil. Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) no retratamento da hepatite C crônica, em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) 2022.
19. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2134-46.
20. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, et al. Deferred treatment with sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018;3(8):559-65.

21. Younossi ZM, Stepanova M, Gordon S, Zeuzem S, Mann MP, Jacobson I, et al. Patient-Reported Outcomes Following Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Velpatasvir, With or Without Voxilaprevir. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(4):567-74.e6.
22. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

17. ANEXOS

Estratégias de busca elaboradas pelo demandante

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Hepatitis C"[Mesh] OR "Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis" OR "Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis" OR "PT-NANBH" OR "Hepatitis C") AND ("sofosbuvir velpatasvir voxilaprevir drug combination" [Supplementary Concept] OR "sofosbuvir - velpatasvir - voxilaprevir"

OR "sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir" OR "Vosevi" OR "sofosbuvir velpatasvir voxilaprevir drug combination")

Resultados: 81 títulos.

LILACS

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Hepatitis C" OR "Hepatitis C" OR "Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis" OR "viral hepatitis C" OR "Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis") AND ("Sofosbuvir" AND "velpatasvir" AND "voxilaprevir" OR "vosevi")

Resultado: 1 título.

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir)

Resultado: 1 título.

COCHRANE (revisões sistemáticas da Cochrane)

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

#1 Mesh descriptor: [Hepatitis C] explode all trees

#2 "Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis" OR "Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted" OR "Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis" OR "PT-NANBH"

#3 #1 OR #2

#4 vosevi OR "Sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir"

#5 #3 AND #4

Resultados: 0 títulos (revisões completas).

EMBASE

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

('hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c' OR 'hepatitis c virus infection' OR 'parenterally transmitted non a non b hepatitis') AND (('sofosbuvir'/exp OR '2 [[5 (2, 4 dioxo 3, 4 dihydro 2h pyrimidin 1 yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methyltetrahydrofuran 2 ylmethoxy] phenoxyphosphorylamino] propionic acid isopropyl ester' OR '2 [[5 (2, 4 dioxo 3, 4 dihydropyrimidin 1 (2h) yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methyltetrahydrofuran 2 ylmethoxy] phenoxyphosphorylamino] propionic acid 1 methylethyl ester' OR 'gs 461203' OR 'gs 7977' OR 'gs461203' OR 'gs7977' OR 'hepcinat' OR 'hepcvir' OR 'isopropyl 2 [[5 (2, 4 dioxo 3, 4 dihydropyrimidin 1 (2h) yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methyltetrahydrofuran 2 yl] methoxy] (phenoxy) phosphorylaminopropanoate' OR 'n (2` deoxy 2` fluoro 2` methyl p phenyl 5` uridylyl) alanine 1 methylethyl ester' OR 'n (2` deoxy 2` fluoro 2` methyl p phenyl 5` uridylyl) alanine isopropyl ester' OR 'n [[5 (3, 4 dihydro 2, 4 dioxo 1 (2h) pyrimidinyl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methyl 2 oxolanyl] methoxy] phenoxyphosphorylalanine isopropyl ester' OR 'propan 2 yl 2 [[[5 (2, 4 dioxopyrimidin 1 yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methylloxolan 2 yl] methoxy phenoxyphosphoryl] amino] propanoate' OR 'propan 2 yl n [[5 (2, 4 dioxo 3, 4 dihydropyrimidin 1 (2h) yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methylloxolan 2 yl] methoxy] phenoxyphosphorylalaninate' OR 'psi 7851' OR 'psi 7976' OR 'psi 7977' OR 'psi7851' OR 'psi7976' OR 'psi7977' OR 'sofosbuvir' OR 'sovaldi' OR 'sovihep') AND ('velpatasvir'/exp OR '[1 [2 [9 [2 [1 [2 [(methoxycarbonyl) amino] 2 phenylacetyl] 4 (methoxymethyl) 2 pyrrolidinyl] 1h imidazol 4 yl] 1, 11 dihydro [2] benzopyrano [3`, 4`:6, 7] naphtho [1, 2 d] imidazol 2 yl] 5 methyl 1 pyrrolidinyl] 3 methyl 1 oxo 2 butyl] carbamic acid methyl ester' OR 'gs 5816' OR 'gs5816' OR 'methyl [1 [2 [9 [2 [1 [2 [(methoxycarbonyl) amino] 2 phenylacetyl] 4 (methoxymethyl) pyrrolidin 2 yl] 1h imidazol 4 yl] 1, 11

dihydro [2] benzopyrano [4`, 3`:6, 7] naphtho [1, 2 d] imidazol 2 yl] 5 methylpyrrolidin 1 yl] 3 methyl 1 oxobutan 2 yl] carbamate' OR 'n [2 [2 [4 [1, 11 dihydro 2 [1 [2 [(methoxycarbonyl) amino] 3 methyl 1 oxobutyl] 5 methyl 2 pyrrolidinyl] [2] benzopyrano [4`, 3`:6, 7] naphth [1, 2 d] imidazol 9 yl] 1h imidazol 2 yl] 4 (methoxymethyl) 1 pyrrolidinyl] 2 oxo 1 phenylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'velpatasvir') AND ('voxilaprevir'/exp OR '5 tert butyl n [2 (difluoromethyl) 1 [(1 methylcyclopropanesulfonyl) carbamoyl] cyclopropyl] 9 ethyl 18, 18 difluoro 14 methoxy 3, 6 dioxo 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a tetradecahydro 8h 7, 10 methanocyclopropa [18, 19] [1, 10, 3, 6] dioxadiazacyclononadecino [11, 12 b] quinoxaline 8 carboxamide' OR '5 tert butyl n [2 (difluoromethyl) 1 [(1 methylcyclopropylsulfonyl) carbamoyl] cyclopropyl] 9 ethyl 18, 18 difluoro 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a tetradecahydro 14 methoxy 3, 6 dioxo 8h 7, 10 methanocyclopropa [18, 19] [1, 10, 3, 6] dioxadiazacyclononadecino [11, 12 b] quinoxaline 8 carboxamide' OR '5 tert butyl n [2 (difluoromethyl) 1 [(1 methylcyclopropylsulfonyl) carbamoyl] cyclopropyl] 9 ethyl 18, 18 difluoro 14 methoxy 3, 6 dioxo 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a tetradecahydro 8h 7, 10 methanocyclopropa [18, 19] [1, 10, 3, 6] dioxadiazacyclononadecino [11, 12 b] quinoxaline 8 carboxamide' OR 'gs 9857' OR 'gs9857' OR 'n [2 (difluoromethyl) 1 [[(1 methylcyclopropylsulfonyl) amino] carbonyl] cyclopropyl] 5 (1, 1 dimethylethyl) 9 ethyl 18, 18 difluoro 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a tetradecahydro 14 methoxy 3, 6 dioxo 8h 7, 10 methanocyclopropa [18, 19] [1, 10, 3, 6] dioxadiazacyclononadecino [11, 12 b] quinoxaline 8 carboxamide' OR 'voxilaprevir') OR 'sofosbuvir plus velpatasvir plus voxilaprevir'/exp OR 'sofosbuvir plus velpatasvir plus voxilaprevir' OR 'sofosbuvir plus voxilaprevir plus velpatasvir' OR 'sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir' OR 'sofosbuvir/voxilaprevir/velpatasvir' OR 'velpatasvir plus sofosbuvir plus voxilaprevir' OR 'velpatasvir plus voxilaprevir plus sofosbuvir' OR 'velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir' OR 'velpatasvir/voxilaprevir/sofosbuvir' OR 'vosevi' OR 'voxilaprevir plus sofosbuvir plus velpatasvir' OR 'voxilaprevir plus velpatasvir plus sofosbuvir' OR 'voxilaprevir/sofosbuvir/velpatasvir' OR 'voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir')

Resultados: 530 títulos.