

Sofosbuvir em associação a velpatasvir
para hepatite C crônica

n° 398
Outubro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

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



SUMÁRIO

CONTEXTO	3
SUMÁRIO	5
1. RESUMO EXECUTIVO	6
2. A CONDIÇÃO CLÍNICA	8
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica	8
2.2 Tratamento recomendado	10
3. A TECNOLOGIA	14
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	16
4.1 Busca de evidência do demandante	17
4.2 Nova busca de evidência	17
4.3 Seleção das evidências do demandante	19
4.4 Nova seleção das evidências	21
4.5 Descrição da Evidência Clínica	23
4.5.1 Estudos incluídos apenas na seleção do demandante	23
4.5.2 Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção	25
4.5.3 Estudos incluídos apenas pela nova seleção	31
4.6 Qualidade das Evidências	37
4.6.1 Qualidade dos estudos incluídos pelo demandante	37
4.6.2 Qualidade dos estudos incluídos na nova seleção	37
4.7 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca	38
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	38
5.1 Estimativa do custo do tratamento	39
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	40
6.1 Limitações do impacto orçamentário	45
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	46
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	48
10. CONSULTA PÚBLICA	48
10.1 Contribuições de experiência ou opiniões	49
10.2 Contribuições técnico-científicas	50
10.3 Avaliação global das contribuições	54
11. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	54
12. DECISÃO	55
13. REFERÊNCIA	56



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sofosbuvir em associação a velpatasvir (Epclusa®)

Indicação: Hepatite C crônica

Demandante: Gilead Sciences®

Contexto: O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório Gilead® no que diz respeito à associação de sofosbuvir e velpatasvir (SOF/VEL) ser eficaz e segura para tratamento da hepatite C crônica, baseado em desfechos como SVR12 (Resposta Viroológica Sustentada - do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*), frequência de eventos adversos e descontinuação do tratamento, visando à avaliar uma possível incorporação ao SUS.

Pergunta: O uso de SOF/VEL é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (HCV – do inglês: *Hepatitis C Virus*), genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, quando comparado a outras opções atualmente disponíveis para o tratamento?

Evidências científicas: Na busca realizada pelo demandante foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados (ECR). Uma nova busca foi realizada, em 11/12/2017, com termos mais abrangentes. Após a realização da nova seleção foram incluídos nove estudos, dos quais apenas quatro coincidiram com os encontrados pelo demandante. Os ECR incluídos na nova seleção apresentaram uma qualidade da evidência baixa pela ferramenta GRADE. As revisões sistemáticas incluídas pela nova seleção apresentaram uma qualidade metodológica criticamente baixa. De maneira geral, os ECR incluídos apontam para uma eficácia de SOF/VEL em monoterapia superior a 90% (SVR12) em todos os estudos realizados, exceto para pacientes com cirrose descompensada, sendo sua eficácia comparável a dos demais antivirais de ação direta. Do mesmo modo, o perfil de segurança encontrado foi estatisticamente semelhante ao do placebo ou demais comparadores.

Avaliação de impacto orçamentário: O demandante (Gilead®) conduziu uma avaliação de custo-minimização, cujo modelo foi considerado adequado. Os custos considerados na análise foram restritos aos de aquisição dos diferentes medicamentos. O demandante propôs o valor de U\$ 3.690,00 para a incorporação do tratamento com SOF/VEL. Foram considerados 65.000 tratamentos para Hepatite C e um *Market Share* de 30%. Assumiu-se dois cenários, um com todos os pacientes utilizando as alternativas terapêuticas de maior preço e o outro com as de menor preço. Dessa forma, com a incorporação de SOF/VEL no SUS, estima-se uma economia entre 155 a 175 milhões de reais no primeiro ano após a sua incorporação. Em um horizonte temporal de cinco anos, projeta-se uma economia entre 933 milhões a cerca de 1 bilhão de reais.

Experiência Internacional: NICE da Inglaterra, SMC da Escócia e CADTH do Canadá recomendam o uso do SOF/VEL em pacientes com infecção por HCV por todos os genótipos.

Considerações finais: Nos estudos incluídos neste relatório demonstra-se que o tratamento com SOF/VEL, exceto para pacientes com cirrose descompensada, resultou em taxas de SVR12 maiores que 90%, com perfil de segurança semelhante ao dos demais medicamentos já



incorporados ao SUS. Pela avaliação econômica demonstrou-se que o tratamento com SOF/VEL poderá gerar uma economia entre 155 a 175 milhões de reais no primeiro ano de incorporação, se comparado aos tratamentos atualmente disponíveis.

Recomendação inicial da CONITEC: A CONITEC, durante a 70ª reunião ordinária, realizada no dia 29 de agosto de 2018, foi, por unanimidade, favorável à incorporação no SUS da associação do sofosbuvir e velpatasvir, para o tratamento de hepatite C crônica por infecção pelos genótipos 1 a 6 em adultos. A matéria seguiu para consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 46/2018 foi realizada entre os dias 14/09/2018 e 24/09/2018. Foram recebidas 320 contribuições, sendo 254 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 66 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve alteração após as contribuições realizadas.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 71ª reunião ordinária, no dia 04 de outubro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação ao SUS da associação dos antivirais de sofosbuvir e velpatasvir (SOF/VEL) para tratamento da hepatite C crônica GT 1 a 6 em adultos. Foi assinado o registro de deliberação número 386/2018.

Decisão: A Portaria nº 46, de 16 de outubro de 2017, tornou pública a decisão de incorporar o sofosbuvir em associação a velpatasvir para hepatite C crônica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Publicada no Diário Oficial da União nº 199, seção 1, página nº 44.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

A hepatite C é uma doença infecciosa que causa inflamação aguda ou crônica do fígado. É causada pelo vírus da hepatite C (HCV – do inglês: *Hepatitis C Virus*), classificado em seis principais genótipos (GT) 1 a 6, com subtipos importantes. O vírus é transmitido principalmente pelo sangue, sendo as vias de contaminação possíveis as transfusões sanguíneas, hemodiálise, contaminação por agulhas, seringas e materiais intravenosos; já a via sexual e a transmissão vertical não apresentam potencial de contaminação elevado (BRASIL, 2017a; COVAS *et al.*, 2005). Aproximadamente 80% dos pacientes são assintomáticos ou apresentam sinais e sintomas inespecíficos, comuns a diversas doenças crônicas do fígado, como febre, diminuição do apetite, dor abdominal e icterícia. Por essa razão, a maioria dos pacientes são diagnosticados tardiamente, quando a doença já está em fase avançada com quadro de complicações secundárias. Dentre as complicações graves estão a cirrose e o câncer hepático, de modo que a hepatite C é uma das maiores causas de transplantes de fígado (MANDELL *et al.*, 2009; OMS, 2017).

São considerados fatores de risco para a progressão da doença: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo; coinfecção pelo vírus da hepatite B (HBV – do inglês: *Hepatitis B Virus*) e/ou da imunodeficiência adquirida (HIV – do inglês: *Human Immunodeficiency Virus*); imunossupressão; esteatose hepática; resistência à insulina; e atividade necroinflamatória na primeira biópsia hepática (BRASIL, 2017a).

Em geral, os casos de hepatite C aguda têm apresentação assintomática, o que dificulta o diagnóstico clínico, sendo necessária a confirmação pela realização de testes rápidos ou sorológicos para detecção de anticorpos. Os sintomas da infecção aguda podem começar entre seis e 20 semanas após a exposição ao HCV, podendo durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer em até 12 semanas. A infecção aguda pode ser grave, mas a falência hepática fulminante é rara. A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda, ocorre em 25% a 50% dos casos (BRASIL, 2017a).



Frequentemente, no entanto, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica, já que, na maioria das pessoas, as primeiras duas décadas após a contaminação pelo vírus caracterizam-se por evolução lenta e assintomática. Nos casos mais graves, ocorre progressão para cirrose e descompensação hepática. Na ausência de tratamento ocorre cronificação em 60% a 85% dos casos em média, 20% de evolução para cirrose, e entre 1% a 5% de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. A maioria dos estudos sugere que a cirrose hepática ocorre em 20% dos pacientes com hepatite C crônica, ao longo de um período de 20 a 30 anos. A evolução para óbito geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, ou em consequência da hipertensão portal – varizes gastroesofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (BRASIL, 2017a).

A hepatite C está associada a elevadas taxas de morbimortalidade, sendo atualmente um problema de saúde pública. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 71 milhões de pessoas tenham a forma crônica da hepatite C no mundo e aproximadamente 399.000 delas morrem a cada ano, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular. A prevalência mundial de infecção por HCV varia de 0,5% a 1,0% (OMS, 2017).

No Brasil, estima-se que existam entre 1,4 e 1,7 milhões de pessoas com hepatite C crônica e que ocorram cerca de 10 mil novos casos por ano. No que diz respeito à coinfeção por HIV, em 2016, 9,3% dos indivíduos diagnosticados com hepatite C no país apresentavam as duas infecções. Em relação aos GT, um estudo realizado no Brasil em 2005 identificou que as frequências gerais foram de 64,9% para o GT 1; 4,6% para o GT 2; 30,2% para o GT 3; 0,2% para o GT 4 e 0,1% para o GT 5. Não foram identificadas amostras com GT 6. Esses dados são corroborados por aqueles apresentados pelo Ministério da Saúde (MS) em 2010, nos quais a maioria dos casos notificados eram de GT 1 (67,7%), seguido pelos GT 3 (25,9%) e GT 2 (5,7%) (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017b; CAMPIOTTO *et al.*, 2005; BRASIL, 2012a).



2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

A definição e o estadiamento da doença hepática são estabelecidos por biópsia e elastografia hepática, além dos índices APRI (do inglês: *AST to Platelet Ratio Index*) e FIB4 (do inglês: *Fibrosis-4*), em que se utilizam os resultados de exames laboratoriais da função hepática, contagem de plaquetas normalizados pela idade dos pacientes (**Quadro 1**). O tratamento medicamentoso é indicado, segundo Protocolo do Ministério da Saúde, para todos os indivíduos diagnosticados com hepatite C.

Quadro 01: Caracterização de fibrose moderada e cirrose conforme valores de APRI e FIB4 - Escala de METAVIR.

METAVIR	APRI (baixo corte)	APRI (alto corte)	FIB4 (baixo corte)	FIB4 (alto corte)
METAVIR F2 (fibrose moderada)	0,5	1,5	1,45	3,25
METAVIR F4 (cirrose)	1,0	2,0	-	-

Fonte: BRASIL, 2017a

O principal objetivo do tratamento da hepatite C crônica é a resposta virológica sustentada (SVR12 do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*), ou seja, manter os níveis de RNA do HCV indetectáveis na 12ª semana após o final do tratamento. Dessa forma, o tratamento diminui a transmissão do vírus e evita complicações da doença, aumentando a qualidade e expectativa de vida dos pacientes (BRASIL, 2017a).

Atualmente no Brasil, todos os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) atuam interrompendo a replicação do HCV (**Tabela 01**).





Tabela 01: Medicamentos disponíveis no SUS e seus respectivos mecanismos de ação.

Medicamentos	Mecanismo de ação
Ribavirina	Inibe o RNA mensageiro viral e a polimerase do RNA viral
Alfapeguinterferona	Inibe replicação do DNA e RNA
Daclatasvir	Inibidor do complexo enzimático NS5A
Simeprevir	Inibidor de protease
Sofosbuvir	Análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV
3D	Inibidor de NS5A, Inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B, Inibidor de protease NS3/4 ^a , Potencializador farmacocinético

3D: Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir

Tratamentos com esses medicamentos estão relacionados à posologia de fácil compreensão e curtos períodos de tratamento.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e coinfeções, preconiza os esquemas terapêuticos de acordo com diferentes GT da Hepatite C (Quadros 02 a 07) (BRASIL, 2017a). Além dos tratamentos com antivirais, o paciente com hepatite C deve ser imunizado contra as demais hepatites (AASLD & IDSA, 2016; EASL, 2017).

Quadro 02. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 1a

GT 1a	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Monoinfecção HCV sem cirrose	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir com ribavirina	
Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV ou paciente experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Quadro 03. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 1b

GT 1b	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
-------	--------------------	-------



Monoinfecção HCV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir +/- ribavirina	12 semanas
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Quadro 04. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 2

GT 2	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Tolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
Intolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
Com cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas

Quadro 05. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 3

GT 3	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + alfapeguinterferona + ribavirina	12 semanas
PEG-IFN contraindicado sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
PEG-IFN contraindicado com cirrose (Child A, B ou C)	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Quadro 06. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 4

GT 4	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Quadro 07. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 5 e 6

GT 5 e 6	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Sofosbuvir em associação a velpatasvir

Nome comercial: Epclusa®

Fabricante: Gilead Sciences®

Demandante: Gilead Sciences®

Indicação aprovada na ANVISA: SOF/VEL é indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C em adultos.

Indicação proposta pelo demandante: SOF/VEL é indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C em adultos infectados pelos GT 1 a 6.

Posologia e forma de administração: A dose recomendada é um comprimido de com sofosbuvir 400mg e velpatasvir 100mg, tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos, durante 12 semanas. Para pacientes com cirrose descompensada deve-se associar a ribavirina. Adicionalmente, poderá considerar-se a adição de ribavirina em pacientes infectados com genótipo 3 com cirrose compensada.

Preço proposto para incorporação: US\$ 3.690,00 para tratamento de 12 semanas.

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. A coadministração de SOF/VEL com medicamentos que são indutores potentes da glicoproteína P ou indutores potentes do citocromo P450 (rifampicina, rifabutina, hipericão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoína), irá diminuir significativamente as concentrações plasmáticas, podendo resultar na perda de eficácia de SOF/VEL. A associação SOF/VEL + RBV, não deve ser prescrita para mulheres grávidas, uma vez que provoca anomalias fetais, sendo o risco ao feto maior do que qualquer benefício possível para a paciente. Dessa forma, a prescrição deste tratamento combinado para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

Precauções: Não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo sofosbuvir. A amiodarona só deve ser utilizada em pacientes que tomam SOF/VEL quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou



são contraindicados, sendo recomendado que os pacientes sejam atentamente monitorizados quando iniciarem o tratamento. A segurança de SOF/VEL não foi avaliada em pacientes com comprometimento renal grave ou com doença renal terminal necessitando de hemodiálise. Os potenciais riscos e benefícios associados à coadministração de SOF/VEL com o comprimido de combinação de dose fixa contendo elvitegravir/cobicistate/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila ou fumarato de tenofovir desoproxila administrado em conjunto com um inibidor da protease do HIV potencializado (por exemplo, atazanavir ou darunavir) devem ser considerados, particularmente em pacientes com maior risco de disfunção renal.

Eventos adversos da classe medicamentosa: Nos estudos clínicos, cefaleia, fadiga e náuseas foram as reações adversas mais frequentes decorrentes do tratamento (incidência $\geq 10\%$), notificadas em pacientes tratados com 12 semanas de Epclusa[®]. Essas e outras reações adversas foram notificadas com uma frequência semelhante em pacientes tratados com placebo, comparativamente a pacientes tratados com Epclusa[®]. Em pacientes com cirrose descompensada que foram tratados com SOF/VEL + RBV durante 12 semanas, ocorreram diminuições da hemoglobina para menos de 10 g/dL e 8,5 g/dL em, respectivamente, 23% e 7% dos pacientes. Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir em associação a outro antiviral de ação direta é utilizado concomitantemente com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca.

Mecanismo de ação: Sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da RNA polimerase NS5B do HCV, RNA dependente, que é essencial para a replicação viral. O SOF é um pró-fármaco nucleotídeo que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS 461203), que pode ser incorporado no RNA do HCV pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. O GS 461203 (o metabólito ativo do SOF) não é um inibidor das DNA e RNA polimerases humanas, nem é um inibidor da RNA polimerase mitocondrial. O VEL é um inibidor do HCV dirigido à proteína NS5A do HCV, que é essencial para a replicação do RNA e para a agregação de vírions do HCV. Em estudos *in vitro* de seleção de resistência e de resistência cruzada indica-se que o modo de ação do VEL tem como alvo a NS5A.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Gilead Sciences®

Data da solicitação: Novembro de 2017

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório Gilead Sciences® para avaliar a eficácia e segurança de SOF/VEL no tratamento de pacientes com hepatite C crônica (HCC), GT 1 a 6.

Para a avaliação de incorporação do SOF/VEL ao SUS, o demandante apresentou uma pergunta no formato PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 08.

Quadro 08: Pergunta estruturada pelo demandante no formato PICO.

P	População	Pacientes adultos com infecção crônica pelo HCV, genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.
I	Intervenção	Combinação da dose fixa de SOF/VEL (400 mg de SOF e 100 mg de VEL) (EPCLUSA®)
C	Comparadores	Sem restrição de comparadores.
O	(Outcomes) Desfechos	Avaliação clínica: resposta virológica sustentada em 12 semanas (SRV12), desfechos relatados pelos pacientes, segurança. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo utilidade incremental.
S	(Study) Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Pergunta: O uso de SOF/VEL é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com infecção crônica pelo HCV genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, quando comparado a outras opções atualmente disponíveis para o tratamento?



4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIA DO DEMANDANTE

A busca de evidências foi realizada pelo demandante nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Os termos e resultados utilizados na busca encontram-se no Quadro 09.

Quadro 09: Busca realizada pelo demandante.

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PUBMED	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Hepatitis C" OR "Hepatitis C, Chronic" OR "HCV") AND (("sofosbuvir-velpatasvir drug combination" [Supplementary Concept] OR "sofosbuvir velpatasvir drug combination" OR "sofosbuvir, velpatasvir drug combination" OR "Epclusa" OR ("Sofosbuvir"[Mesh] AND "velpatasvir" [Supplementary Concept]))	35
CENTRAL	("Hepatitis C" OR "Hepatite C") AND ("sofosbuvir" AND "velpatasvir")	01
CRD	("Hepatitis C" OR "Hepatite C") AND ("sofosbuvir" AND "velpatasvir")	04
LILACS	("Hepatitis C" OR "Hepatite C") AND ("sofosbuvir" AND "velpatasvir")	00

O demandante realizou também uma busca sensibilizada para estudos econômicos, porém não houve nenhum artigo recuperado.

4.2 NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIA

Uma nova busca foi realizada, em 11/12/2017, com termos mais abrangentes, nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS. Além disso, optou-se por utilizar também a base de dados EMBASE, que atualmente tem mais de 24 milhões de citações, ultrapassando, com isto, o MEDLINE em seu conteúdo (ELSEVIER, 2010). Adicionalmente foi realizada uma busca manual em todas as referências dos estudos incluídos, além de busca no



clinicaltrials, com o intuito de capturar todas as publicações em que se avaliou o medicamento SOF/VEL (Quadro 10).

Quadro 10: Nova busca de evidências.

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PUBMED	((((((((("Hepatitis C"[Mesh]) OR ((Hepatitis C[Text Word]) OR (Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis[Text Word] OR Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis[Text Word] OR PT-NANBH[Text Word] OR Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted[Text Word]))) OR chronic hepatitis C virus genotype 1[Text Word]))) OR (((((((chronic hepatitis C virus genotype 1a[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 1b[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 2[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 3[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 4[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 5[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 6[Text Word]))) OR (((("Hepacivirus"[Mesh]) OR ((Hepacivirus[Text Word]) OR (Hepaciviruses[Text Word] OR Hepatitis C-Like Viruses[Text Word] OR Hepatitis C Like Viruses[Text Word] OR Hepatitis C-Like Virus[Text Word] OR Hepatitis C virus[Text Word] OR Hepatitis C viruses[Text Word]))) OR (("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR ((Hepatitis C, Chronic[Text Word]) OR Chronic Hepatitis C[Text Word]))) OR ((("Hepatitis"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Text Word]) OR Hepatitides[Text Word]))) AND ("sofosbuvir-velpatasvir drug combination" [Supplementary Concept]) OR ((sofosbuvir velpatasvir drug combination[Text Word] OR sofosbuvir, velpatasvir drug combination[Text Word] OR Eplclusa[Text Word]))	23
EMBASE	#1 'hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c' OR 'hepatitis c virus infection' OR 'parenterally transmitted non a non b hepatitis' OR 'hepatitis c virus genotype 1a' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 1b' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 2' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 3' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 4' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 5' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 6' OR 'hepacivirus'/exp OR 'hepacivirus' OR 'hepatitis c viruses' OR 'hepatitis c-like viruses' OR 'chronic hepatitis c'/exp OR 'chronic hepatitis c virus infection' OR 'hepatitis c, chronic' #2 'sofosbuvir plus velpatasvir'/exp OR 'sofosbuvir plus velpatasvir' OR 'eplclusa' OR 'gs 5816 plus sofosbuvir' OR 'sofosbuvir plus gs 5816' OR 'velpatasvir plus sofosbuvir' OR 'velpatasvir and sofosbuvir' OR 'sofosbuvir velpatasvir drug combination' #1 AND #2	229
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees #2 Hepatitis C (Word variations have been searched) #3 chronic hepatitis C virus genotype 1 (Word variations have been searched) #4 chronic hepatitis C virus genotype 1a (Word variations have been searched) #5 chronic hepatitis C virus genotype 1b (Word variations have been searched) #6 chronic hepatitis C virus genotype 2 (Word variations have been searched) #7 chronic hepatitis C virus genotype 3 (Word variations have been searched) #8 chronic hepatitis C virus genotype 4 (Word variations have been searched)	38



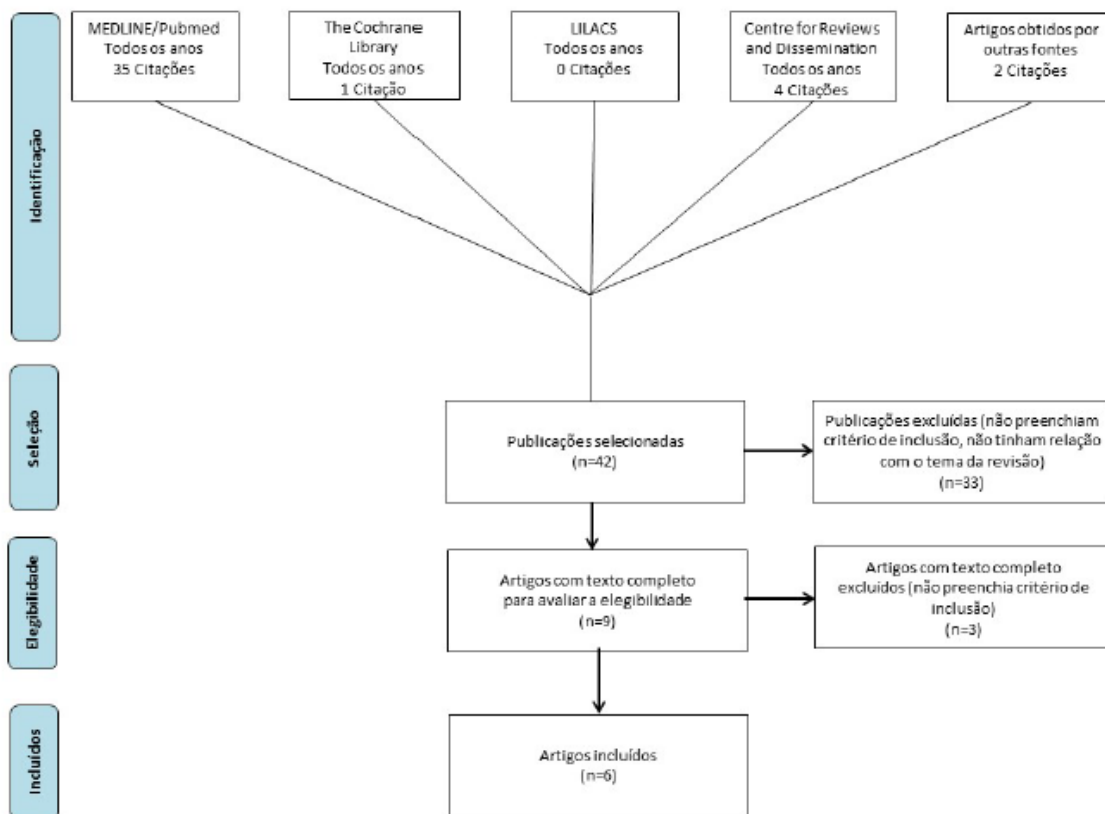
	<p>searched) #9 chronic hepatitis C virus genotype 5 (Word variations have been searched) #10 chronic hepatitis C virus genotype 6 (Word variations have been searched) #11 MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees #12 Hepacivirus (Word variations have been searched) #13 MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees #14 Hepatitis C, Chronic (Word variations have been searched) #15 MeSH descriptor: [Hepatitis] explode all trees #16 Hepatitis (Word variations have been searched) #17 {or #1-#16} #18 sofosbuvir-velpatasvir drug combination (Word variations have been searched) #19 sofosbuvir velpatasvir drug combination (Word variations have been searched) #20 sofosbuvir, velpatasvir drug combination (Word variations have been searched) #21 Epclusa (Word variations have been searched) #22 {or #18-#21} #23 #17 and #22</p>	
LILACS	<p>((((((((((("HEPATITIS C") or "PARENTERALLY-TRANSMITTED NON-A, NON-B HEPATITIS") or "PARENTERALLY TRANSMITTED NON A, NON B HEPATITIS") or "PT-NANBH") or "HEPATITIS, VIRAL, NON-A, NON-B, PARENTERALLY-TRANSMITTED") or "HEPACIVIRUS") or "HEPACIVIRUSES") or "HEPATITIS C-LIKE VIRUSES") or "HEPATITIS C-LIKE VIRUS") or "HEPATITIS C VIRUS") or "HEPATITIS C, CHRONIC") or "CHRONIC HEPATITIS C") or "HEPATITIS") or "HEPATITIDES" [Palavras] and "SOFOSBUVIR" OR velpatasvir [Palavras]</p>	06

4.3 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE

Na busca realizada pelo demandante foram incluídos seis estudos, sendo quatro ECR Fase III e duas análises *post hoc* desses mesmos estudos (Figura 01 e Quadro 11).



Figura 01: Processo de seleção dos estudos do demandante.



Quadro 11: Estudos incluídos na seleção do demandante.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
1	Feld	ECR ASTRAL 1 FASE III	2015
2	Foster	ECR ASTRAL 2 e 3 FASE III	2015
3	Curry	ECR ASTRAL 4 FASE III	2015
4	Wyles	ECR ASTRAL 5 FASE III	2017
5	Younossi	ANÁLISE POST HOC dos ECR ASTRAL 1, 2, 3 E 4	2017a
6	Younossi	ANÁLISE POST HOC do ECR ASTRAL 5	2017b



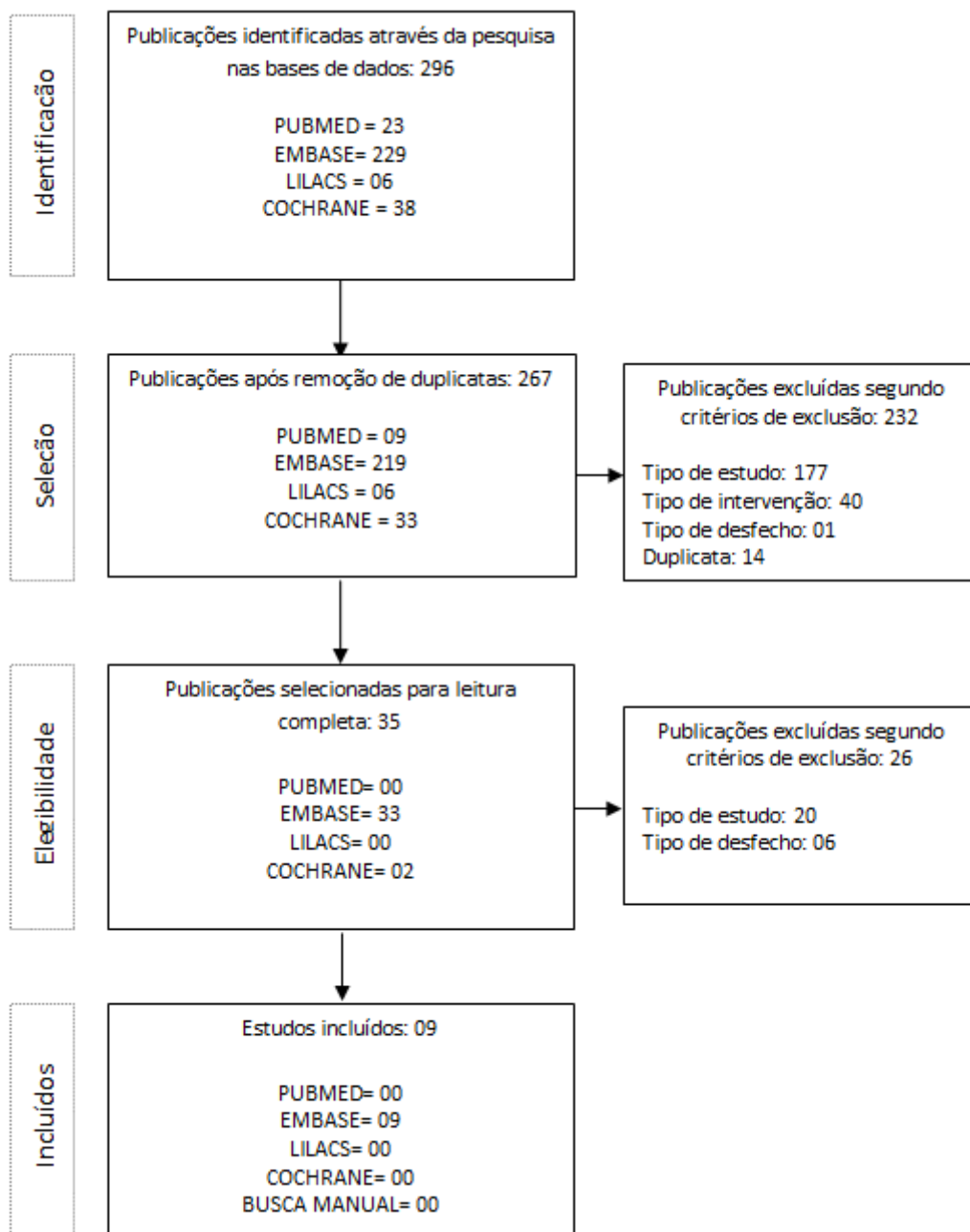
4.4 NOVA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Ainda que a pergunta PICO realizada pelo demandante tenha sido bem estruturada, considerou-se plausível limitar o campo desfecho àqueles considerados primários de eficácia (SVR12) e segurança (eventos adversos), de modo que estudos que avaliaram apenas qualidade de vida e desfechos relatados pelos pacientes não foram incluídos. Dessa forma, após a realização da nova busca, 296 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 35 estudos lidos na íntegra, nove foram selecionados e incluídos por essa nova seleção (Figura 02).

Os critérios de inclusão utilizados foram: revisões sistemáticas, ECR de fase III ou observacionais com pacientes infectados com HCV pan-GT, nos quais o SOF/VEL foi avaliado.



Figura 02: Fluxograma da nova seleção dos estudos.





Dos nove estudos incluídos ao final do processo de seleção, quatro coincidiram com os encontrados na busca realizada pelo demandante, conforme Quadro 12.

Quadro 12: Estudos incluídos na nova seleção.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
01	Feld*	ECR ASTRAL 1 FASE III	2015
02	Foster*	ECR ASTRAL 2 e 3 FASE III	2015
03	Curry*	ECR ASTRAL 4 FASE III	2015
04	Wyles*	ECR ASTRAL 5 FASE III	2017
05	Ahmed	REVISÃO SISTEMÁTICA	2017
06	Asselah	ANÁLISE <i>post-hoc</i> dos ECR ASTRAL 1, 2 e 3	2017
07	Berden	REVISÃO SISTEMÁTICA	2017
08	Fathi	REVISÃO SISTEMÁTICA	2017
09	Grebely	ANÁLISE <i>post-hoc</i> dos ECR ASTRAL 1, 2 e 3	2016

* Estudos incluídos também pelo demandante

4.5 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

4.5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS NA SELEÇÃO DO DEMANDANTE

Dentre os artigos incluídos pelo demandante, dois não foram incluídos na nova seleção realizada por não atenderem aos critérios de seleção. A seguir apresenta-se uma breve descrição do delineamento desses estudos.

Younossi 2017a

Younossi e colaboradores relataram um estudo *post-hoc* dos dados dos ECR ASTRAL 1, 2, 3 e 4, com pacientes com HCV de qualquer GT, com ou sem cirrose. Um total de 87 pacientes tinham sido tratados com SOF/VEL + ribavirina (RBV) por 12 semanas. Um total de 401 receberam SOF/VEL + RBV por 12 ou 24 semanas e 1.213 receberam apenas



SOF/VEL por 12 ou 24 semanas. Os desfechos avaliados foram os relatados pelos pacientes, através do cálculo dos escores do formulário *Short-Form 6 Dimensions* (SF-6D) obtidos a partir do autopreenchimento nas semanas 4, 8, 12 e 24: *Short Form-36* (SF-36), *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F), *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ-HCV) e o *Work Productivity and Activity - Specific Health Problem* (WPAI:SHP). Até o final do tratamento, nos pacientes previamente tratados, as tendências nas reduções dos desfechos reportados não foram uniformes e incluíram diminuição nos escores e melhora em todos os grupos com cirrose. A diminuição nos desfechos reportados pelos pacientes foi significativa, com uma tendência em ser mais pronunciada no grupo sem cirrose. No entanto, a maior diminuição nos escores de presenteísmo do WPAI:SHP foi observada no grupo com cirrose descompensada ($p < 0,05$). Dos pacientes tratados apenas com SOF/VEL, sem RBV ($n=1.213$), foi observada melhora em diversos desfechos nos grupos com cirrose. Contudo, a partir da semana quatro de tratamento, a melhora foi mais pronunciada nos pacientes com cirrose descompensada ($p < 0,05$ para aspectos físicos, vitalidade, componente sumarizado físico do SF-36, bem-estar físico, escala de fadiga e total FACIT-F, atividade/energia e CLDQ-HCV total, prejuízo na atividade do WPAI:SHP). Essa tendência também se manteve ao longo do período de tratamento. Após o final do tratamento, a melhora nos desfechos reportados pelos pacientes continuou a aumentar até a semana 24 de acompanhamento.

Limitações: Trata-se de um desfecho não finalístico. Além disso, por se tratar de uma análise *post-hoc*, não prevista no protocolo inicial do estudo, está mais susceptível ao viés de publicação, o que se torna ainda mais relevante, uma vez que esse estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

Younossi 2017b

Younossi e colaboradores realizaram uma análise *post hoc* do ECR ASTRAL 5, a fim de avaliar o impacto do tratamento com SOF/VEL nos desfechos reportados pelos pacientes coinfectados pelo HCV e HIV. Os desfechos reportados pelos 106 pacientes foram coletados pelo auto relato dos instrumentos: SF-36, FACIT-F, CLDQ-HCV e WPAI:SHP, nas



semanas, 0, 2, 4, 8 e 12. Após o início do tratamento, melhoras estatisticamente significante em alguns desfechos reportados pelos pacientes foram observadas na semana quatro de tratamento, incluindo aspectos físicos, estado geral de saúde, aspectos emocionais, bem-estar emocional e todos os quatro domínios do CLDQ-HCV. Também foram observadas melhoras significativas na semana oito de tratamento nos domínios de dor, estado geral de saúde, bem-estar físico, emocional e funcional, todos os domínios do CLDQ-HCV, bem como nos escores de presenteísmo e prejuízo nas atividades do WPAI:SHP. Ao final do tratamento, na semana 12, a melhora da maioria dos desfechos reportados pelos pacientes se tornou significativa em todos os domínios de SF-36, SF-6D, bem-estar emocional e físico do FACIT-F, escore de fadiga, todos os domínios do CLDQ-HCV e prejuízo nas atividades do WPAI:SHP. Não houve diminuição estatisticamente significativa em qualquer um dos desfechos reportados pelos pacientes, em qualquer momento durante o tratamento. Quatro semanas após o tratamento, a melhora nos desfechos reportados pelos pacientes se tornou mais proeminente. A maioria dessas melhoras foram sustentadas ou aumentadas até a semana 12 após o tratamento.

Limitações: Pacientes previamente tratados com SOF, coinfectados com HBV, com histórico de abuso de drogas ou álcool, e com doenças clinicamente significantes foram excluídos do estudo. Trata-se de um desfecho não finalístico. Além disso, por se tratar de uma análise *post-hoc*, não prevista no protocolo inicial do estudo, está mais susceptível ao viés de publicação, o que se torna ainda mais relevante, uma vez que esse estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

4.5.2 ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E PELA NOVA SELEÇÃO

Quatro estudos foram incluídos tanto pelo demandante quanto pela nova seleção, são eles: Feld 2015, Foster 2015, Curry 2015 e Wyles 2017. A seguir apresenta-se uma breve



descrição do delineamento desses estudos e um resumo dos seus principais resultados de eficácia e segurança (Quadro 13 e 14).

Feld 2015

Feld e colaboradores, conduziram o ASTRAL 1, um estudo fase III, duplo cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com SOF/VEL em pacientes adultos com HCV GT 1, 2, 4, 5 e 6, virgens ou não de tratamento, cirróticos ou não. Os pacientes elegíveis para o estudo foram randomizados para receber, em uma proporção 5:1, um comprimido de dose fixa de SOF/VEL, administrado por via oral, uma vez por dia, durante 12 semanas ou placebo. Os 35 pacientes com GT 5 não foram randomizados e foram alocados no grupo SOF/VEL. Os desfechos avaliados foram SVR12, taxa de eventos adversos (EA) e descontinuações do tratamento devido aos EA. Ao todo, 706 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 624 no grupo intervenção e 116 no grupo placebo. A taxa global de SVR12 dentre os pacientes que receberam SOF/VEL foi de 99% (IC: 98,0-99,0), sendo significativamente superior à meta pré-especificada de 85% ($p < 0,001$) e similar em todos GT, sendo a menor 97% para os pacientes com o GT5. Nenhum dos pacientes do grupo placebo apresentaram SVR12. Dentre os pacientes cirróticos de qualquer GT, 99% (IC: 95,0-99,0) alcançaram SVR12. Entre os pacientes que receberam SOF/VEL, um (<1%) descontinuou o tratamento devido a EA (ataque de ansiedade). No grupo placebo, dois pacientes (2%) descontinuaram o tratamento por conta de níveis elevados de aminotransferase. Um total de 15 pacientes (2%) no grupo intervenção apresentou 19 EA graves e no grupo placebo não foram observados EA graves. Não houve diferença significativa nas taxas de qualquer EA entre os grupos SOF/VEL e placebo (78% e 77%, respectivamente). Os EA mais comuns foram cefaleia, fadiga, nasofaringite e náuseas.

Limitações: Indivíduos com HCV GT3 não foram incluídos nesse estudo, tendo ficado restritos a outro ECR. Pacientes com cirrose descompensada e/ou previamente tratados com SOF ou outro inibidor de protease NS5A também não foram elegíveis, de modo que



os pacientes previamente tratados incluídos no estudo receberam regimes terapêuticos baseados em Interferon peguilhado (PEG-IFN). Além disso, nos resultados, os dados de SVR12 não foram estratificados para virgens ou não de tratamento. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences e os autores relatam receber auxílio financeiro de diversas indústrias.

Foster 2015

Foster e colaboradores realizaram dois ECR, *open-label*, multicêntricos, de fase III: ASTRAL 2 e ASTRAL 3, com o objetivo de comparar o tratamento com SOF/VEL *versus* SOF+RBV, em pacientes com HCV. O estudo ASTRAL 2 incluiu apenas pacientes com GT2 e o ASTRAL 3 incluiu aqueles com GT3. Os demais critérios de elegibilidade para ambos os estudos foram: pacientes adultos, virgens ou não de tratamento, com ou sem cirrose compensada. Os pacientes incluídos em ambos os estudos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber SOF/VEL uma vez ao dia durante 12 semanas ou SOF+RBV por 12 (para pacientes GT2) ou 24 semanas (para pacientes GT3). Os desfechos avaliados nos dois ECR foram SVR12 e a ocorrência de EA.

ASTRAL-2

Um total de 266 pacientes foram randomizados, sendo 134 no grupo SOF/VEL e 132 no grupo SOF+RBV. Desses, 14% eram cirróticos e cerca de 15% eram previamente tratados. O grupo dos pacientes que recebeu SOF/VEL apresentou uma taxa de SVR12 de 99% (IC: 96,0-100,0), comparado aos 94% (IC: 88,0-97,0) do grupo SOF+RBV. Em relação à segurança, um paciente do grupo SOF/VEL descontinuou o tratamento devido a EA, e quatro pacientes reportaram EA graves, incluindo dois (1%) no grupo SOF/VEL (pneumonia em um paciente e enterite e dor abdominal no outro paciente) e dois (1,5%) no grupo SOF+RBV (artralgia em um paciente e depressão no outro). As taxas de EA foram de 69% no grupo SOF/VEL e 77% no SOF+RBV, sendo os EA mais comuns fadiga, cefaleia e náusea.



ASTRAL-3

Um total de 552 foram randomizados, sendo 277 no grupo SOF/VEL e 275 no grupo SOF+RBV. Desses, cerca de 30% eram cirróticos e 26% eram previamente tratados. Observou-se uma taxa de SVR12 de 95% (IC: 92,0-98,0) no grupo de pacientes que recebeu SOF/VEL, comparado a 80% (IC: 75,0-85,0) no grupo SOF+RBV. Dentre os pacientes que receberam SOF/VEL, a taxa de SVR12 foi de 91% dentre os pacientes com cirrose *versus* 97% para os sem cirrose. Já para o grupo SOF+RBV, as taxas para os pacientes com e sem cirrose foram de 66% e 87%, respectivamente. Esse padrão de resposta se manteve de acordo com o tratamento prévio dos pacientes. No grupo SOF/VEL, a SVR12 foi de 90% para aqueles que receberam tratamento prévio *versus* 97% para os pacientes virgens de tratamento. No grupo SOF+RBV, as taxas foram de 63% e 86%, respectivamente. No que diz respeito à segurança, um total de nove pacientes (3%) descontinuaram o tratamento por conta de EA no grupo SOF+RBV. A ocorrência de EA foi de 88% no grupo SOF/VEL e 95% no grupo SOF+RBV, sendo os mais comuns fadiga, cefaleia e náusea. Já os EA graves foram observados em seis pacientes (2%) do grupo SOF/VEL e em 15 pacientes (5%) do grupo SOF+RBV. Além disso, os pacientes tratados com SOF+RBV apresentaram um aumento nas taxas de insônia, irritabilidade e tosse, sendo associados à RBV.

Limitações: Pacientes com cirrose descompensada e previamente tratados com SOF ou outro inibidor de protease NS5A não foram elegíveis, de modo que os pacientes previamente tratados incluídos no estudo receberam regimes terapêuticos baseados em PEG-IFN. Além disso, no estudo ASTRAL-2, os resultados, de eficácia não foram estratificados para pacientes cirróticos ou não e virgens ou não de tratamento. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.

Curry 2015

Curry e colaboradores conduziram o estudo ASTRAL 4, um ECR *open-label* de fase III, multicêntrico, a fim de avaliar a eficácia e segurança do tratamento de SOF/VEL com ou



sem RBV, em pacientes infectados com HCV GT1 a 6 e com cirrose descompensada. Nenhum paciente GT5 foi incluído no estudo. Os pacientes selecionados foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber SOF/VEL durante 12 semanas, SOF/VEL+RBV por 12 semanas ou SOF/VEL por 24 semanas. Os desfechos avaliados foram SVR12, a variação em relação ao *baseline* nos escores Child–Pugh–Turcotte (CPT) e *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) e segurança. Ao todo, 267 pacientes foram randomizados, sendo 90 no grupo SOF/VEL por 12 semanas, 87 no SOF/VEL+RBV por 12 semanas e 90 no grupo SOF/VEL por 24 semanas. As taxas de SVR12 foram de 83% (IC: 74,0-90,0) para os pacientes que receberam SOF/VEL por 12 semanas, 94% (IC: 87,0-98,0) dentre os que receberam SOF/VEL+RBV e de 86% (IC: 77,0-92,0) para os do grupo SOF/VEL por 24 semanas. Dentre os pacientes com GT 1, a taxa de SVR12 foi de 88% para aqueles que receberam SOF/VEL por 12 semanas, 96% para os que receberam SOF/VEL+RBV e 92% para os que receberam SOF/VEL por 24 semanas. Na população de pacientes com GT3, a SVR12 foi de 85% no grupo que recebeu SOF/VEL+RBV, comparado aos 50% nos dois grupos que receberam apenas regimes com SOF/VEL. Todos os pacientes com GT2, 4 ou 6 alcançaram SVR12, exceto um paciente com GT 2 que recebeu terapia com SOF/VEL por 24 semanas. A respeito das alterações na função hepática, dos 267 pacientes tratados, 250 tiveram escores CPT e MELD avaliáveis após a semana 12. Desses, 47% apresentaram melhora nos escores CPT em relação ao *baseline*, 42% não demonstraram alteração e 11% tiveram piora. Dos 223 pacientes com escore MELD inferior a 15 no *baseline*, 51% apresentaram melhora no escore, 22% não tiveram alteração e 27% demonstraram piora. Dos 27 pacientes que tiveram escores MELD superior ou igual a 15 no *baseline*, 81% apresentaram melhora, 11% não alteraram e 7% tiveram piora. Em relação à segurança, um total de nove pacientes descontinuaram o tratamento devido a algum EA: 1% no grupo SOF/VEL por 12 semanas, 5% no grupo SOF/VEL+RBV e 4% no grupo SOF/VEL por 24 semanas. Os EA graves ocorreram em 19% dos pacientes no grupo SOF/VEL por 12 semanas, 16% no grupo SOF/VEL+RBV e 18% do grupo SOL/VEL por 24 semanas. Já a ocorrência de qualquer EA foi de 81% nos pacientes do grupo SOF/VEL por 12 semanas, 91% do grupo SOF/VEL+RBV e 81% do grupo SOL/VEL por 24 semanas. Os EA mais comuns, em todos os grupos, foram fadiga (29%), náusea



(23%) e cefaleia (22%), embora anemia, diarreia e insônia também tenham sido comuns entre os pacientes que receberam SOF/VEL+RBV.

Limitações: O estudo não foi desenhado para detectar diferenças entre os grupos de tratamento. Adicionalmente, apenas 13 pacientes com cirrose descompensada MELD escore maior ou igual a 16 foram incluídos, não sendo possível extrapolar os resultados para pacientes com doença mais grave. Da mesma forma, as amostras para os GT6 (n=1), GT2 (n=12) e GT4 (n=8) não são representativas, assim como não foram incluídos pacientes GT5. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.

Wyles 2017

Wyles e colaboradores relataram um ECR ASTRAL 5 de fase III *open-label*, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança do SOF/VEL em 106 pacientes adultos com HCV de qualquer GT, coinfectados com HIV, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio. Todos os pacientes receberam SOF/VEL uma vez ao dia por 12 semanas. No geral, 95% (IC: 87,0-99,0) dos pacientes alcançaram o SVR12 (<15 UI/mL), na análise de subgrupo os com menores taxas de SVR12 foram os pacientes com GT 1b e 3, ambos com 92% (IC: 62,0-100,0), e os com maiores foram os com GT 2 e 4, ambos com 100%. A SVR12 foi alcançada por 100% dos pacientes com cirrose, por 94% dos pacientes negros, por 94% daqueles que receberam tratamento prévio para HCV e por 100% dos pacientes com resistência associada para NS5A no *baseline*. Cerca de 71% dos pacientes experimentou um evento adverso, sendo que em dois pacientes (2%) esses eventos foram graves. Os EA mais comuns foram fadiga, dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, artralgia e diarreia.

Limitações: O estudo não apresenta braço comparador, além de ter sido financiado pela indústria produtora do medicamento.



4.5.3 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELA NOVA SELEÇÃO

Ahmed 2017

Ahmed e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de comparar a eficácia e segurança dos regimes de tratamento SOF/VEL e SOF/VEL+RBV no tratamento da hepatite c crônica. A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Cochrane, EBSCO, EMBASE, SCOPUS e *Web of science* e apenas ECR foram elegíveis para essa revisão. Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés pela ferramenta Cochrane. Um total de cinco publicações, incluindo seis estudos, foram incluídos na metanálise. O regime de tratamento SOF/VEL apresentou uma taxa global de SVR12 de 98,8% (IC: 98,2-99,4) para o conjunto de todos os GT. Para os pacientes com GT1 a 6 as taxas foram 98,2%, 99,4%, 94,7%, 99,6%, 97,1% e 98,8%, respectivamente. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas análises de subgrupos de cirróticos e previamente tratados. Apenas dois estudos incluídos avaliaram a adição de RBV ao tratamento com SOF/VEL e a avaliação da estimativa global não mostrou diferença estatisticamente significativas entre os regimes de tratamento, demonstrando não haver benefício na adição de RBV, exceto para os pacientes com GT3 (RR = 0,89, IC: 0,80-0,99). Do mesmo modo, a ocorrência de EA, comuns ou graves, é comparável entre os dois grupos, exceto para náusea (RR=1,48, IC: 1,06-2,03), diarreia (RR=3,45, IC: 2,02-5,89), insônia (RR=1,90, IC: 1,05-3,43), tosse (RR=2,22, IC: 1,16-4,25) e redução de hemoglobina ao nível <100g/L (RR=2,85, IC: 1,39-5,88), mais comumente associados à RBV.

Limitações: As estimativas de efeito nos pacientes GT 5 e 6 foram baseadas em amostras muito pequenas, comparadas aos demais GT. Não foi possível avaliar a eficácia de SOF/VEL±RBV em pacientes em que o tratamento é mais difícil, tais como aqueles coinfectados com HIV e/ou com cirrose descompensada.



Asselah 2017

Asselah e colaboradores conduziram um estudo *post hoc* dos dados de 501 pacientes com HCV pan-GT dos ECR ASTRAL 1, 2 e 3, que tinham cirrose compensada ou fibrose avançada, virgens ou não de tratamento. A média de idades desses pacientes era de 57 anos, a maioria eram homens (73%) virgens de tratamento (62%), 44% apresentavam cirrose e 56% tinham fibrose avançada. Todos os pacientes tinham recebido SOF/VEL por 12 semanas de tratamento. No geral, 98% (IC: 96,0-99,0) dos pacientes alcançaram SVR12. Na estratificação por subgrupo, todos apresentaram SVR12 maiores que 90%, sendo de 96% nos pacientes com cirrose e de 99% nos com fibrose avançada. Um total de 79% dos pacientes apresentaram pelo menos um EA e 2% apresentaram EA grave. Os EA mais comuns foram dor de cabeça, fadiga, náusea e nasofaringite. Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a EA.

Limitações: O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

Berden 2017

Berden e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com metanálise em rede para identificar estudos com pacientes com o HCV GT 3 tratados com algum tipo de antiviral de ação direta (Do inglês: *Direct-Acting Antivirals - DAA*). Foram incluídos ECR, ensaios prospectivos e/ou de vida real com pelo menos um DAA nas bases de dados PubMed, Embase e *Web of Science*, além de busca manual nos livros de resumo das conferências de 2015 das Associações Europeia e Americana de Estudo do Fígado. De 2.167 artigos identificados, foram selecionados 26 artigos de 27 estudos (16 ECR, seis estudos de braço único e cinco coortes). No geral, os 27 estudos incluíram 3.415 pacientes, com 2.294 (67%) dos pacientes virgens de tratamento e 1.088 (32%) com cirrose. Foram excluídos estudos com regime de duração de oito semanas devido aos tamanhos das amostras. De 22 regimes de tratamento encontrados para pacientes sem cirrose, encontrou-se a maior taxa de SVR12 para a associação SOF + daclatasvir (DCV) + RBV durante 24 semanas (98,9%; IC: 97,6–99,6), seguido de SOF/VEL + RBV por 12



semanas (98,8%; IC: 97,5–99,6) e SOF/DCV + RBV por 16 semanas (98,0%; IC: 95,7–99,2). Em pacientes com cirrose, encontrou-se 19 diferentes regimes de tratamento, sendo as maiores taxas de SVR12 encontradas para SOF/VEL por 24 semanas (96,3%; IC: 92,0–98,7), SOF/DCV +RBV por 24 semanas (94,1%; IC: 86,8–98,1), e SOF/VEL + RBV por 12 semanas (93,7%; IC: 85,9–98,0). Nas análises de subgrupos realizadas, encontrou-se que a melhor alternativa para pacientes sem cirrose foi SOF/VEL + RBV por 12 semanas e em cirróticos SOF/VEL por 24 semanas. Assim, o estudo conclui que os regimes contendo SOF/VEL + RBV são capazes de alcançar a maior eficácia em pacientes com HCV GT 3.

Limitações: A metanálise foi realizada por meio de comparações indiretas. Um dos autores declarou receber auxílio financeiro de diferentes indústrias farmacêuticas, sendo uma delas a Gilead, produtora do SOF/VEL.

Fathi 2017

Fathi e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com metanálise de ECR fase II, III e estudos de vida real para avaliar a eficácia de terapias antivirais para pacientes com HCV GT 3. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e literatura cinzenta. Um total de 202 estudos foi incluído e contendo as seguintes intervenções: DCV, elbasvir (EBR), grazoprevir (GZR), PEG-IFN, ledipasvir (LDV), ombitasvir (OBV), SOF, SOF/VEL, glecaprevir (GLE), paritaprevir (PTV), ritonavir (r), pibrentasvir (PIB), uprofosbuvir (UPR), ruzasvir (RZR) e voxilaprevir (VOX), todos com ou sem RBV. No *forest plot* de ECR para o desfecho de SVR12 com oito semanas de tratamento, os seguintes regimes apresentaram SVR12 maior que 90%: DCV+SOF, DCV+SOF+RBV, GZR/EBR+SOF, GZR+EBR+UPR, OBV/PTV/r+SOF, OBV/PTV/r+SOF+RBV, PIB+PTV/r+RBV, PIB+GLE+RBV, PIB+GLE, VEL+SOF+VOX, VEL+SOF+RBV, VEL+SOF, PEG-IFN +SOF+RBV. Porém, os grupos de tratamento com VEL, SOF e PEG-IFN apresentaram alta heterogeneidade. Na análise dos estudos observacionais as taxas de SVR12 foram ligeiramente mais baixas, mas refletiram os mesmos dados que os ECR em termos de tratamentos mais propensos a obter boas respostas.



Limitações: A seleção dos estudos foi realizada por um único revisor, o que pode ser uma fonte de viés. O estudo foi financiado pela indústria Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd® e alguns autores relataram receber auxílio financeiro de diferentes indústrias, entre elas, a Gilead®, Merck®, Janssen® e Abbvie®.

Grebely 2016

Grebely e colaboradores relataram um estudo *post hoc* dos dados de 51 pacientes com HCV GT 1, 2, 3 e 4 dos ECR ASTRAL 1, 2 e 3, que faziam uso concomitante de doses estáveis de opioides (metadona ou buprenorfina). A média de idades desses pacientes era de 49 anos, a maioria (76%) eram homens, 25% apresentavam cirrose e 22% tinham sido previamente tratados. Todos os pacientes tinham recebido SOF/VEL por 12 semanas de tratamento. No geral, 96% (IC: 87,0-99,0) alcançaram o SVR12, sendo semelhante à porcentagem de pacientes que não utilizaram opioides (98% IC: 97,0-99,0). A frequência de EA foi semelhante entre os pacientes que fizeram ou não uso de opioides concomitantemente ao tratamento (79% *versus* 86%, $p=0,29$), assim como os EA graves (6% *versus* 2%, $p=0,10$).

Limitações: A análise desse subgrupo de pacientes não estava prevista no protocolo inicial dos ECR. Dessa forma esse tipo de desenho de estudo (*post hoc*) é mais susceptível ao viés de publicação, o que se torna ainda mais relevante, uma vez que esse estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

A síntese dos resultados de SVR12 e EA dos estudos incluídos na nova seleção está apresentada nos Quadros 13 e 14.

Quadro 13: Síntese dos resultados de eficácia (SRV12) dos estudos incluídos na nova seleção.

Estudo	População	Braços de estudo e duração	SRV12 (IC95%)
Feld 2015	HCV pan-GT, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 624) Placebo por 12 semanas (n= 116)	<u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 99,0% (IC: 98,0-99,0) <u>Placebo por 12 semanas:</u> 0,0%
Foster 2015	HCV GT 2, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 134) SOF+RBV por 12 semanas (n= 132)	<u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 99,0% (IC: 96,0-100,0) <u>SOF+RBV por 12 semanas:</u> 94,0% (IC: 88,0-97,0)



	HCV GT 3, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 277) SOF+RBV por 12 semanas (n= 275)	<u>SOF/VEL por 12 semanas</u> :95,0% (IC: 92,0-98,0) <u>SOF+RBV por 12 semanas</u> : 80,0% (IC: 75,0-85,0)
Curry 2015	HCV pan-GT, com cirrose descompensada, com ou sem tratamento prévio	SOF/VEL por 12 semanas (n= 90) SOF/VEL+RBV por 12 semanas (n= 87) SOF/VEL por 24 semanas (n= 90)	<u>SOF/VEL por 12 semanas</u> : 83,0% (IC: 74,0-90,0) <u>SOF/VEL+RBV por 12 semanas</u> : 94,0% (IC: 87,0-98,0) <u>SOF/VEL por 24 semanas</u> : 86,0 (IC: 77,0-92,0)
Wyles 2017	HCV pan-GT, coinfectados com HIV, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 106)	<u>SOF/VEL por 12 semanas</u> : 95% (IC: 87,0-99,0)
Ahmed 2017	HCV pan-GT, com ou sem cirrose, virgens ou não de tratamento.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 814) SOF/VEL+RBV por 12 semanas (n= 249)	<u>SOF/VEL por 12 semanas</u> : 98,8% (98,2-99,4) <u>RR</u> : 0,89 (IC: 0,80-0,99)
Asselah 2017	HCV pan-GT, com cirrose compensada ou fibrose avançada, virgens ou não de tratamento.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 501)	<u>SOF/VEL por 12 semanas</u> : 98,0% (IC: 96,0-99,0)
Berden 2017	HCV GT 3, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/DCV+RBV durante 24 semanas (n= 137) SOF/VEL+RBV por 12 semanas (n= 249) SOF/DCV+RBV por 16 semanas (n= 50)	Não Cirróticos <u>SOF/DCV+RBV por 24 semana</u> : 98,9% (IC: 97,6–99,6) <u>SOF/VEL+RBV por 12 semanas</u> : 98,8% (IC: 97,5–99,6) <u>SOF/DCV+RBV por 16 semanas</u> : 98,0% (IC: 95,7–99,2) Cirróticos <u>SOF/VEL por 24 semana</u> : 96,3% (IC: 92,0–98,7) <u>SOF/VEL+RBV por 12 semanas</u> : 93,7% (IC: 85,9-98,0) <u>SOF/DCV+RBV por 24 semanas</u> : 94,1% (IC: 86,8-98,1)
Fathi 2017	HCV GT 3, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	Em 8 semanas de tratamento: DCV+SOF (n=178) DCV+SOF+RBV (n= 72) GZR/EBR+SOF (n= 40) GZR+EBR+UPR (n= 86) OBV/PTV/r+SOF (n= 09) OBV/PTV/r+SOF+RBV (n= 11) PIB+PTV/r+RBV (n= 10) PIB+GLE+RBV (n= 24) PIB+GLE (n= 83) VEL+SOF+VOX (n= 111) VEL+SOF+RBV (n= 65) VEL+SOF (n= 422) PEG-IFN +SOF+RBV (n= 3.431)*	<u>Todos</u> : >90,0%
Grebely 2016	HCV GT 1, 2, 3 e 4, com ou sem cirrose, virgens ou não de tratamento	SOF/VEL por 12 semanas (n= 51)	<u>SOF/VEL por 12 semanas</u> : 96,0% (IC: 87,0-99,0)

* Apenas os braços que tiveram resultado de SVR12 > 90,0% foram descritos.

SVR12: do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; GT: Genótipo; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirina; PEG-IFN: interferon Peguilado; SOF/VEL: Sofosbuvir + Velpatasvir, DCV, EBR: Elbasvir, GZR: Grazoprevir, LDV: Ledipasvir, OBV: ombitasvir, GLE: Glecaprevir, PTV:



Paritaprevir, r: ritonavir, PIB: Pibrentasvir, UPR: Uprofosbuvir, RZR: Ruzasvir, VOX: Voxilaprevir, IC: Intervalo de Confiança.

Quadro 14: Síntese dos resultados de segurança dos estudos incluídos na nova seleção.

Estudo	População	Braços de estudo e duração	Eventos adversos
Feld 2015	HCV pan-GT, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 624) Placebo por 12 semanas (n= 116)	<u>SOF/VEL por 12 semana:</u> 78,0% <u>Placebo por 12 semanas:</u> 77,0% Graves <u>SOF/VEL por 12 semana:</u> 2,0% <u>Placebo por 12 semanas:</u> 0,0%
Foster 2015	HCV GT 2, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 134) SOF+RBV por 12 semanas (n= 132)	<u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 69,0% <u>SOF+RBV por 12 semanas:</u> 77,0% Graves <u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 1,0% <u>SOF+RBV por 12 semanas:</u> 1,5%
	HCV GT 3, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 277) SOF+RBV por 12 semanas (n= 275)	<u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 88,0% <u>SOF+RBV por 12 semanas:</u> 95,0% Graves <u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 2,0% <u>SOF+RBV por 12 semanas:</u> 5,0%
Curry 2015	HCV pan-GT, com cirrose descompensada, com ou sem tratamento prévio	SOF/VEL por 12 semanas (n= 90) SOF/VEL+RBV por 12 semanas (n= 87) SOF/VEL por 24 semanas (n= 90)	<u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 81,0% <u>SOF/VEL+RBV por 12 semanas:</u> 91,0% <u>SOF/VEL por 24 semanas:</u> 81,0% Graves <u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 19,0% <u>SOF/VEL+RBV por 12 semanas:</u> 16,0% <u>SOF/VEL por 24 semanas:</u> 18,0%
Wyles 2017	HCV pan-GT, coinfectados com HIV, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 106)	<u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 71,0% Graves <u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 2,0%
Ahmed 2017	HCV pan-GT, com ou sem cirrose, virgens ou não de tratamento.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 814) SOF/VEL+RBV por 12 semanas (n= 249)	<u>Náusea:</u> RR=1,4 (IC: 1,1-2,0) <u>Diarreia:</u> RR=3,5 (IC: 2,0-5,9) <u>Insônia:</u> RR=1,9 (IC: 1,1-3,4) <u>Tosse:</u> RR=2,2 (IC: 1,2-4,3) <u>Redução de hemoglobina ao nível <100g/L:</u> RR=2,9 (IC: 1,4-5,9)
Asselah 2017	HCV pan-GT, com cirrose compensada ou fibrose avançada, virgens ou não de tratamento.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 501)	<u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 79,0% Graves <u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 2,0%
Grebely 2016	HCV GT 1, 2, 3 e 4, com ou sem cirrose, virgens ou não de tratamento.	SOF/VEL por 12 semanas (n= 51)	<u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 79,0% Graves <u>SOF/VEL por 12 semanas:</u> 6,0%

SVR12: do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; GT: Genótipo; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirina; PEG-IFN: interferon Peguilado; SOF/VEL: Sofosbuvir + Velpatasvir, IC: Intervalo de Confiança.



4.6 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

4.6.1 QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE

O demandante avaliou a qualidade da evidência conforme Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a), tendo sido moderada para os desfechos de SVR12 e segurança e baixa para desfechos reportados pelos pacientes.

4.6.2 QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA NOVA SELEÇÃO

Os ECR incluídos na nova seleção tiveram suas qualidades metodológicas avaliadas pela ferramenta da Cochrane (HIGGINS & GREEN, 2008) e a qualidade da evidência pela ferramenta GRADE (BRASIL, 2014b). Para os dois desfechos analisados, SVR12 e EA, a qualidade da evidência foi considerada baixa, conforme quadro 15.

Quadro 15: Qualidade da evidência dos ECR para o desfecho de SVR12.

Qualidade da evidência							Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<i>Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment (seguimento: 12 semanas; avaliado com: %; Escala de: 0 para 100)</i>								
06	ECR	GRAVE ^a	GRAVE ^b	NÃO GRAVE	NÃO GRAVE	NENHUM	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos								
06	ECR	GRAVE ^a	GRAVE ^b	NÃO GRAVE	NÃO GRAVE	NENHUM	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

a. Alto risco de viés pela ferramenta da Cochrane.

b. Populações muito heterogêneas ao se analisar o conjunto dos estudos, diferenças entre características como idade, comorbidades, doença hepática, raça, carga viral, virgens ou não de tratamento, dentre outras.

As revisões sistemáticas de Ahmed *et al* 2017, Fatthi *et al* 2017 e Berden *et al* 2017 tiveram suas qualidades metodológicas avaliadas pela ferramenta Amstar 2 (SHEA, 2017), apresentando qualidade criticamente baixa, visto que possuem mais de uma falha crítica.



4.7 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA

As evidências compiladas no presente relatório, em sua maioria, apresentaram qualidade baixa. De maneira geral, os estudos incluídos são de não inferioridade e/ou superioridade e apontam para uma eficácia superior a 90%. Em pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh B) foram encontradas melhores taxas de SVR12, entre 85% (GT3) e 100%, com adição de RBV, o que condiz com a indicação da bula para o tratamento desse subgrupo de pacientes. Deve-se destacar que o ECR realizado em pacientes com cirrose descompensada, não incluiu indivíduos com GT5, bem como as amostras de GT2, 4 e 6 não foram representativas. O perfil de segurança encontrado nos ECR foi estatisticamente semelhante ao do placebo ou demais comparadores.

Pacientes com Child-Pugh C não foram avaliados. Bem como àqueles previamente tratados com antivirais de ação direta.

5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante (Gilead®) conduziu uma avaliação de custo-minimização, cujo modelo foi considerado adequado uma vez que tanto a busca do demandante quanto a nova seleção de evidências demonstraram que SOF/VEL tem eficácia clínica e segurança semelhante aos demais medicamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento da hepatite C crônica.



5.1 ESTIMATIVA DO CUSTO DO TRATAMENTO

Os custos considerados na análise foram restritos aos de aquisição dos diferentes medicamentos. O demandante propôs o valor de U\$ 3.690,00 para o tratamento de 12 semanas (R\$ 12.139,36, convertidos em real pela cotação média do Banco Central entre os dias 03/12/2017 à 03/01/2018: R\$ 3,2898) para a incorporação do tratamento com SOF/VEL. Houve uma pequena divergência entre o valor apresentado pelo demandante para SOF/VEL e o valor assumido nesse relatório, devido à conversão cambial aplicada pelo demandante.

O acréscimo da RBV aos regimes de tratamento pode ser realizado em diversas situações previstas no PCDT, porém, para adotar um cenário conservador na comparação desenvolvida, foram desconsiderados os custos de tratamento com RBV.

Além disso, para pacientes com GT3 sem cirrose ou com cirrose Child-Pugh A, considerou-se apenas o custo do SOF, uma vez que não foram encontrados dados confiáveis de valores praticados em compras federais para as PEG-IFN e RBV (BRASIL, 2018).

Ressalta-se ainda que, para pacientes com cirrose descompensada, o demandante considerou o tratamento de 12 semanas com SOF+DCV ao invés das 24 semanas previstas no PCDT, embora não se saiba se a eficácia de 12 semanas com SOF/VEL é comparável a 24 semanas de SOF+DCV, uma vez que não existem ensaios *head-to-head*. Dessa forma, essa premissa foi assumida também nesse relatório, com intuito de viabilizar a avaliação em conformidade com a proposta da Gilead. O demandante apresentou um custo total de tratamento para todas as demais intervenções, baseados em dados disponíveis no Diário Oficial da União e confirmados no Painel de Preços (BRASIL, 2018) (Tabela 02).



Tabela 02. Custo de tratamentos atualmente disponíveis no SUS.

Opções de tratamento	Posologia	Preço unitário (R\$)	Preço tratamento (R\$)
SOF 400 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	160,25	13.461,00
SIM 150 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	84,48	7.096,32
DCV 60 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	79,38	6.667,92
Total SOF 400 mg + DCV 60 mg	1 cp de cada ao dia por 12 semanas	239,63	20.128,92
Total SOF 400 mg + SIM 150 mg	1 cp de cada ao dia por 12 semanas	244,73	20.557,32
3D	2 cp de cada ao dia por 12 semanas	36,64	12.311,04

SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: daclatasvir; 3D: 1 comprimido (Ombitasvir + veruprevir + ritonavir) + 1 comprimido (dasabuvir); Cp: Comprimido.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados os custos de tratamento apresentados na seção anterior. Foram considerados 65.000 tratamentos para Hepatite C, conforme pronunciamento do MS, com a incorporação de SOF/VEL para pan-GT. Assim, para cálculo dessa população elegível em cada GT foi utilizado o estudo de Ferreira *et al.* (2015), conforme apresentado na Tabela 03.

Tabela 03. População a ser tratada pelo MS, por GT.

GT	Percentual	Número de pacientes a partir de 65.000 tratamentos
1a	31%	20.150
1b	33%	21.450
2	5,0%	3.250
3	30%	19.500
4	0,1%	65
Outros*	0,9%	585

*O percentual "Outros" foi assumido nesse relatório para os GT 5 e 6.



Adicionalmente, o demandante utilizou diferentes estudos para determinar o percentual de pacientes com e sem cirrose (54% e 46%, respectivamente), com cirrose descompensada (26,5%), coinfetados com HIV (10%) e previamente tratados com telaprevir ou boceprevir (3%) e PEG-IFN + RBV (27%). Visando um novo cálculo do impacto orçamentário mais fidedigno aos demais já publicados, foram assumidos os dados publicados nos relatórios da CONITEC Nº 164 e 233 (BRASIL, 2016) (Quadro 16).

Quadro 16. Distribuição dos quantitativos de fatores preditivos de resposta na população brasileira infectada com hepatite C crônica.

Variável	Apresentado pela Gilead (%)	Assumido no presente relatório (%)
Cirróticos	54,0	54,0
Não cirróticos	46,0	46,0
Cirrose Child-Pugh B e C	26,5	10,0
Coinfectado com HIV	10,0	10,0
Previamente tratados	-	70,0
Previamente tratados com telaprevir ou boceprevir	3,0	7,0 (70*0,10)
Previamente tratados com PEG-IFN +RBV	27,0	63,0 (70*0,90)

PEG-IFN: Interferon Peguilado HIV: *Human Immunodeficiency Virus*.

Dessa forma, as Tabelas 04-09 demonstram o número de pacientes elegíveis para o tratamento com SOF/VEL, por GT e subgrupo de tratamento conforme o novo cálculo, além disso, estão apresentadas as alternativas terapêuticas e seus respectivos custos.

Tabela 04. População elegível – GT 1a.

20.150 pacientes	GT 1a	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
7.419	Monoinfecção HCV sem cirrose	SOF+SIM 12 semanas	R\$ 20.557,32
		SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
		3D 12 semanas	R\$ 12.311,04
8.239	Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	SOF+SIM 12 semanas	R\$ 20.557,32
		SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
2.015	Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92



1.411	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.066	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV ou experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose ou Child-Pugh B e C	SOF+DCV 24 semanas	R\$ 40.257,84

HCV: Hepatitis C Virus; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina; 3D: Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir.

Tabela 05. População elegível – GT 1b.

21.450 pacientes	GT 1b	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
16.668	Monoinfecção HCV com ou sem cirrose Child-Pugh A	3D 12 semanas	R\$ 12.311,04
2.145	Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.502	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.135	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV ou experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose ou Child-Pugh B e C	SOF+DCV 24 semanas	R\$ 40.257,84

HCV: Hepatitis C Virus; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina; 3D: Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir.

Tabela 06. População elegível – GT 2.

3.250 pacientes	GT 2	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
553	Tolerantes à ribavirina sem cirrose	SOF+RBV	R\$ 13.669,12
942	Intolerantes à ribavirina sem Cirrose	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.755	Com cirrose	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92

SOF: Sofosbuvir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina.



Tabela 07. População elegível – GT 3.

19.500 pacientes	GT 3	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
7.215	Sem cirrose ou com cirrose Child A	SOF+PEG-IFN+RBV 12 semanas	R\$ 13.669,12
5.651	PEG-IFN contraindicado sem cirrose	SOF+DCV±RBV 12 semanas	R\$ 20.128,92
6.634	PEG-IFN contraindicado com cirrose (Child A, B ou C)	SOF+DCV±RBV 24 semanas	R\$ 40.257,84

SOF: Sofosbuvir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina, PEG-IFN: Interferon Peguilado.

Tabela 08. População elegível – GT 4.

65 pacientes	GT 4	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
62	Sem cirrose ou com cirrose Child A	SOF+SIM±RBV 12 semanas	R\$ 20.557,32
		SOF+DCV±RBV 12 semanas	R\$ 20.128,92
3	Com cirrose Child B e C	SOF+DCV±RBV 24 semanas	R\$ R\$ 40.257,84

SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina.

Tabela 09. População elegível – GT 5 e 6.

585 pacientes	GT 5-6	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
554	Sem cirrose ou Cirrose Child A	SOF+DCV±RBV 12 semanas	R\$ 20.128,92
31	Com cirrose Child B e C	SOF+DCV±RBV 24 semanas	R\$ 40.257,84

SOF: Sofosbuvir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina.

O demandante considerou que atualmente o SOF/VEL tem 0% de participação no mercado e passará para 100% após a sua incorporação. Porém, de acordo com as diretrizes metodológicas do MS sobre impacto orçamentário, nesse relatório assumiu-se um *Market Share* de 30% (BRASIL, 2012b).



Considerando-se que para o subgrupo de pacientes monoinfectados com ou sem cirrose com GT 1a e 4 existe mais de uma alternativa disponível no SUS e a participação de cada uma delas no mercado atual é desconhecida, assumiu-se dois cenários, um com todos os pacientes utilizando as alternativas terapêuticas de maior preço (SOF+SIM) e o outro com a de menor preço (3D ou SOF+DCV) (Tabela 10 e 11).

Tabela 10. Cenário 1 - Análise de impacto orçamentário incremental mínimo com a incorporação de SOF/VEL para pan-GT.

GT	Sem incorporação (100% alternativa mais barata)	Com incorporação Cenário 1 (70% alternativa mais barata + 30% SOF/VEL)	IO mínimo
1a	R\$ 369.059.320,46	R\$ 331.723.955,52	-R\$ 37.335.364,94
1b	R\$ 383.169.957,73	R\$ 346.335.752,01	-R\$ 36.834.205,72
2	R\$ 61.845.751,08	R\$ 55.127.901,75	-R\$ 6.717.849,32
3	R\$ 479.439.718,17	R\$ 406.623.058,72	-R\$ 72.816.659,45
4	R\$ 1.377.619,26	R\$ 1.188.523,91	-R\$ 189.095,35
05-06	R\$ 12.398.573,33	R\$ 10.696.715,19	-R\$ 1.701.858,14
Total	R\$ 1.307.290.940,03	R\$ 1.151.695.907,11	-R\$ 155.595.032,92

SOF/VEL: Sofosbuvir + Velpatasvir; IO: Impacto Orçamentário.

Tabela 11. Cenário 2 - Análise de impacto orçamentário incremental máximo com a incorporação de SOF/VEL para GT 1 e 4.

GT	Sem incorporação (100% alternativa mais cara)	Com incorporação Cenário 1 (70% alternativa mais cara + 30% SOF/VEL)	IO mínimo
1a	R\$ 433.769.926,90	R\$ 377.021.380,03	-R\$ 56.748.546,87
1b	R\$ 383.169.957,73	R\$ 346.335.752,01	-R\$ 36.834.205,72
2	R\$ 61.845.751,08	R\$ 55.127.901,75	-R\$ 6.717.849,32
3	R\$ 479.439.718,17	R\$ 406.623.058,72	-R\$ 72.816.659,45
4	R\$ 1.403.991,65	R\$ 1.206.984,58	-R\$ 197.007,07
05-06	R\$ 12.398.573,33	R\$ 10.696.715,19	-R\$ 1.701.858,14
Total	R\$ 1.372.027.918,86	R\$ 1.197.011.792,29	-R\$ 175.016.126,57

SOF/VEL: Sofosbuvir + Velpatasvir; IO: Impacto Orçamentário.



Com a incorporação de SOF/VEL no SUS, estima-se uma economia entre 155 a 175 milhões de reais no primeiro ano após a sua incorporação.

Em um horizonte temporal de cinco anos, com a população fixa anual de 65 mil tratamentos e incorporação de SOF/VEL com o mesmo *Market Share* proposto para o primeiro ano, o impacto orçamentário incremental seria uma economia entre 933 milhões e 1 bilhão e 50 milhões de reais (Tabela 09).

Tabela 12. Análise de impacto orçamentário incremental com a incorporação de SOF/VEL para pan- GT em cinco anos.

	Sem incorporação Cenário 1 (R\$)	Com incorporação Cenário 1 (R\$)	IO mínimo (R\$)	Sem incorporação Cenário 2 (R\$)	Com incorporação Cenário 2 (R\$)	IO máximo (R\$)
2018	1.307.290.940,03	1.151.695.907,11	-155.595.032,92	1.372.027.918,86	1.197.011.792,29	-175.016.126,57
2019	1.307.290.940,03	1.151.695.907,11	-155.595.032,92	1.372.027.918,86	1.197.011.792,29	-175.016.126,57
2020	1.307.290.940,03	1.151.695.907,11	-155.595.032,92	1.372.027.918,86	1.197.011.792,29	-175.016.126,57
2021	1.307.290.940,03	1.151.695.907,11	-155.595.032,92	1.372.027.918,86	1.197.011.792,29	-175.016.126,57
2020	1.307.290.940,03	1.151.695.907,11	-155.595.032,92	1.372.027.918,86	1.197.011.792,29	-175.016.126,57
IO 5 ANOS			-933.570.197,53			-1.050.096.759,41

SOF/VEL: Sofosbuvir + Velpatasvir; IO: Impacto Orçamentário.

6.1 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Devido à escassez de informação relacionada aos dados epidemiológicos da Hepatite C, aos valores e disseminação dos medicamentos no mercado, aliados ao fato de que o tratamento atual da hepatite C foi recentemente incorporado, há uma incerteza em relação aos dados incluídos no impacto orçamentário. Do mesmo modo, o número de tratamentos estimado, de 65.000 em 2018, pode variar dependendo de vários fatores, sendo esta apenas uma estimativa baseada em comunicações e projeções do Ministério da Saúde.

Na análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante, entende-se que a taxa de mercado de 100%, no primeiro ano após a sua incorporação pode estar superestimada, uma vez que se trata de um mercado no qual já estão disponíveis outros



medicamentos. Nesse sentido a economia estimada pelo demandante nesta análise pode estar otimista com relação à economia de recursos para o SUS, porém a economia é factível, conforme demonstrado no novo cálculo apresentado.

7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá recomenda que o SOF/VEL seja reembolsado pelo tratamento da infecção com HCV, desde que o tratamento seja iniciado por médicos especialistas e se houver redução no preço (CADTH, 2017).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda SOF/VEL como opção para tratar a hepatite C crônica em adultos somente se a empresa fornecer o medicamento com o desconto acordado, a última revisão foi realizada em janeiro de 2017 (NICE, 2017).

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou, em outubro de 2016, SOF/VEL para tratamento da infecção com HCV em adultos (SMC, 2016).

Não foi encontrada recomendação do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, evidências indicam que, de maneira geral, o uso de antivirais de ação direta resulta em taxas de resposta de 90 a 100% no tratamento da hepatite C crônica. Em consonância com tais evidências, os estudos incluídos neste relatório demonstram que



o tratamento com SOF/VEL resultou em taxas de SVR12 maiores que 90% para pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A).

Em pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh B) foram encontradas melhores taxas de SVR12, entre 85% (GT3) e 100%, com adição de RBV, o que condiz com a indicação da bula para o tratamento desse subgrupo de pacientes. Adicionalmente, as evidências disponíveis não possuíam amostras representativas para pacientes com GT2, 4, 5 e 6.

Pacientes com Child-Pugh C não foram avaliados, bem como àqueles previamente tratados com antivirais de ação direta, não sendo possível determinar a eficácia de SOF/VEL nessas populações.

Em relação à segurança do SOF/VEL, o perfil encontrado em todos os estudos foi estatisticamente semelhante ao do placebo ou aos demais comparadores.

Dessa forma, ainda que os resultados de eficácia e segurança tenham sido satisfatórios, cabe destacar que a qualidade da evidência proveniente dos estudos incluídos foi baixa, assim como a qualidade metodológica variou de baixa a moderada para ECR e criticamente baixa para revisões sistemáticas. Nesse sentido, embora estudos controlados e randomizados de comparação direta sejam considerados os mais adequados para avaliar a eficácia relativa entre dois ou mais tratamentos, o delineamento principal dos estudos incluídos nesse relatório é o de não-inferioridade/superioridade. Assim como as últimas incorporações da CONITEC para a Hepatite C que foram baseadas em estudos de braço único e de não-inferioridade a taxas históricas. Torna-se, portanto, plausível a avaliação de evidências de tal natureza, sobretudo em função da grande magnitude dos efeitos observados e do fato de o desfecho principal ser mensurado por meio de técnica de detecção altamente sensível, pouco sujeito a alterações por limitações metodológicas.

A avaliação econômica demonstrou que o tratamento com SOF/VEL poderá representar uma economia de 155 a 175 milhões de reais no primeiro ano de incorporação, comparado aos tratamentos atualmente disponíveis. Ainda que a análise de impacto



orçamentário realizada possua uma série de limitações, sobretudo em decorrência dos dados imputados e premissas assumidas, a possibilidade de economia ao sistema é factível.

9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

A CONITEC, durante a 70ª reunião ordinária, realizada no dia 29 de agosto de 2018, foi, por unanimidade, favorável à incorporação no SUS da associação do sofosbuvir e velpatasvir, para o tratamento de hepatite C crônica por infecção pelos genótipos 1 a 6 em adultos. A matéria seguiu para consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação.

10. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 46/2018 foi realizada entre os dias 14/09/2018 e 24/09/2018. Foram recebidas 320 contribuições, sendo 254 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 66 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, a primeira sobre as características dos participantes e, a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.



O formulário de experiência ou opinião é também composto por duas partes, a primeira sobre as características dos participantes e, a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram avaliadas separadamente para cada formulário. As contribuições foram quantitativa e qualitativamente analisadas, considerando-se as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, apresenta-se um resumo analítico das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições pode ser acessado no endereço eletrônico da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2018-encerradas>).

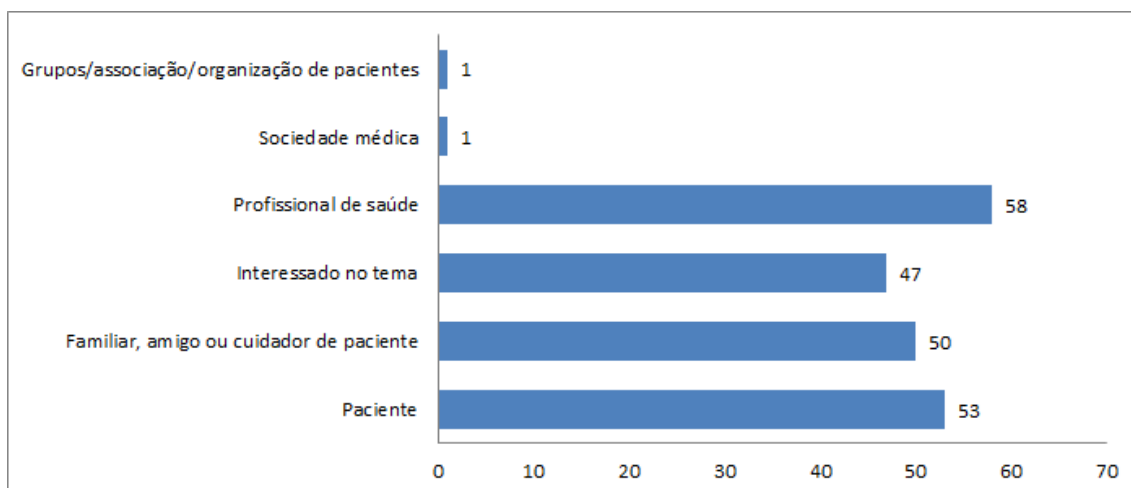
10.1 CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÕES

Foram recebidas 254 contribuições de experiência ou opiniões. Entretanto, destas, 17% se referiam a atrofia medular espinhal e foram descartadas, restando 210 contribuições para análise.

Das 210 contribuições de experiência ou opiniões recebidas, 194 concordaram totalmente com a recomendação preliminar e 56 discordaram parcialmente.

Com relação ao perfil dos participantes, as contribuições vieram principalmente de profissionais de saúde, pacientes, seguidos de familiar, amigo ou cuidador e interessados no tema.

Gráfico 1. Perfil dos participantes que contribuíram com experiências ou opiniões



Das 194 contribuições daqueles que concordaram totalmente com a recomendação, 84 não apresentaram comentário e 101 se manifestaram, comentando três pontos sobre o tratamento com SOF/VEL: 1. o aumento da adesão, já que o tratamento consiste na tomada de um comprimido por dia, por 12 semanas; 2. A redução de eventos adversos quando comparado às outras tecnologias disponíveis; 3. O fato de o medicamento ser pangotípico, o que reduz os custos com a testagem para identificação do genótipo.

Dois participantes concordaram parcialmente com a recomendação. Um deles não comentou e o outro apenas corroborou a recomendação, alegando que o tratamento *“é fundamental para vida de várias pessoas, ele é a cura para muitos”*.

Não houve discordância parcial. Vinte e duas pessoas discordaram totalmente da recomendação, mas apenas uma fez um comentário: *“Sou favorável ao uso do sofosbuvir associado ao ledispavir conforme Relatório 363 - Ledipasvir associado a sofosbuvir para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica infectados por vírus de genótipo e por ter menor tempo de tratamento para os pacientes com apenas 1 comprimido ao dia e com baixa reação e resolução rápida para a cura.”* Ressalta-se que o referido medicamento foi incorporado para tratamento da Hepatite C no âmbito do SUS.

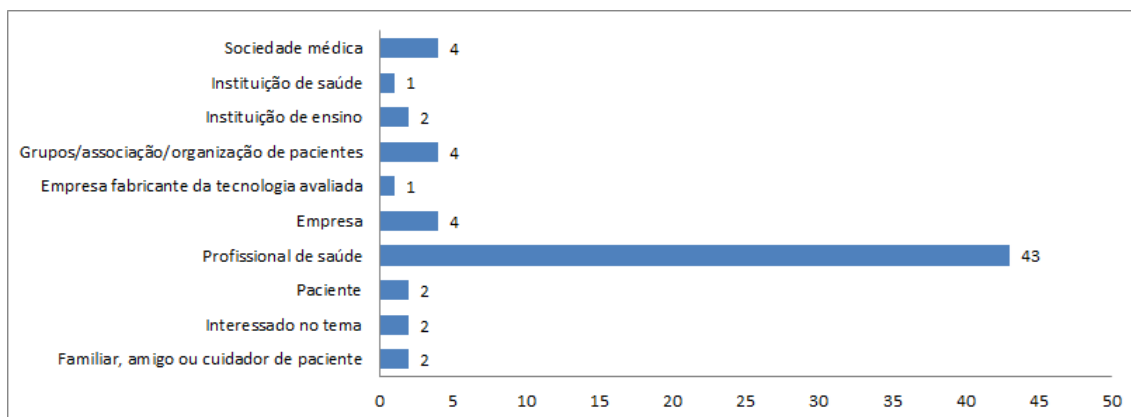
10.2 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Foram feitas 65 contribuições técnico-científicas à recomendação de incorporação de SOF/VEL para tratamento de Hepatite C pangotípica no SUS.

A grande maioria dos participantes eram profissionais de saúde (Gráfico 2).



Gráfico 2. Perfil dos participantes que fizeram contribuições técnico-científicas



Das 65 contribuições, 62 concordaram totalmente, 1 concordou parcialmente e 2 discordaram totalmente da recomendação.

Dos 62 indivíduos que concordam totalmente com a recomendação, 12 não fizeram comentários. Os principais pontos abordados nos comentários foram a redução no preço do tratamento em relação ao que está disponível atualmente; o tempo de tratamento inferior, em relação aos demais; o fato de o medicamento ser pangotípico, o que reduz o custo de diagnóstico; a simplicidade de manejo do tratamento; a efetividade em genótipo 3 cirróticos, sem adição de ribavirina.

Um dos participantes citou a redução do custo do SOF, com a introdução do genérico, o que pode representar uma redução da economia apresentada pelo demandante no relatório: *“Gostaria de reforçar a importância de fazerem as contas levando em consideração não apenas o custo das medicações mas também o custo com exames, triagem de pacientes e educação médica continuada. Além disso eu soube que os custos levados em consideração para comparação de SOF genérico foram comparados ao primeiro contrato de 2016, que sofreu um desconto enorme de 2016 para 2018, ou seja precisamos comparar os anos corretos...”*

O Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), enviou documento concordando com o relatório e sugerindo a inclusão de estudos não citados no relatório. Os estudos não estavam no relatório por terem sido publicados após a data da elaboração do texto. Entretanto, todos os estudos foram avaliados e, por não modificarem as conclusões finais de recomendação, não foram incorporados ao corpo do texto. São eles:



Estudo (ano)	Resultado
Hezode et al (2018)	SOF/VEL uma vez por dia por 12 semanas resultou em altas taxas de RVS em pacientes infectados com GT1-6 HCV
von Felden et al (2018)	Altas taxas de RVS em 293 pacientes com hepatite crônica C genótipo 3 tratados com SOF/VEL ± RBV por 12 semanas (RVS de 99,5% por protocolo)
Esteban et al (2018)	SOF/VEL ± RBV por 12 semanas em pacientes com cirrose compensada com HCV G3 obteve RVS global foi de 91% no grupo sem ribavirina e 96% no grupo com ribavirina
Takehara et al (2018)	102 pacientes com cirrose descompensada (CHILD B e C) no Japão, tratados com SOF/VEL ± RBV por 12 semanas, alcançaram RVS de 92%
Agarwal et al (2018)	O tratamento com SOF/VEL durante 12 semanas foi altamente eficaz e bem tolerado em receptores de transplantes de fígado infectados com HCV de genótipo 1-4 com e sem cirrose.
Izumi et al (2018)	SOF/VEL resultou em uma taxa global de RVS de 97% no tratamento de 24 semanas e 82% no tratamento de 12 semanas em pacientes pacientes GT1 e 2 com falha terapêutica a esquema contendo NS5A,

A Gilead®, empresa demandante da incorporação de SOF/VEL apresentou relatório apontado necessidade de ajuste do relatório em alguns pontos.

A empresa cita:

No relatório: “ECR apontam para uma eficácia superior a 90% de RVS 12 em todos os estudos realizados, exceto para pacientes com cirrose descompensada, sendo sua eficácia comparável aos demais antivirais de ação direta”. *No Relatório de Recomendação deixa subentendido que SOF/VEL tem eficácia inferior a 90% em descompensados, o que ocorreu apenas no grupo onde não foi utilizado a RBV.*

O relatório foi alterado para: “ECR apontam para uma eficácia **de SOF/VEL em monoterapia** superior a 90% de RVS 12 em todos os estudos realizados, exceto para pacientes com cirrose descompensada...”



Erros de diagramação:

- o Página 24, quadro 12, última linha (Berden, et al. 2017), de pacientes genótipo 3 com ou sem cirrose, não tratados ou experimentados, onde as taxas de RVS 12 de não cirróticos e cirróticos estão invertidas, sendo correto afirmar que o RVS da combinação de SOF/VEL + RBV 12 semanas é de 93,7% em cirróticos e de 98,8% em não cirróticos.
- o Invertidas também estão as taxas de EA, na página 25, no quadro 13, com dados de segurança (Foster et al, 2015) em pacientes GT3, sendo o correto SOF/VEL por 12 semanas 88% de RVS e SOF+RBV por 12 semanas 95% de RVS.

Os erros de diagramação foram corrigidos.

Erro de digitação:

Na página 28, último parágrafo:

O Relatório ressalta que para pacientes com cirrose descompensada, “o demandante considerou tratamento de 12 semanas com SOF/VEL ao invés de 24 semanas previstas no PCDT”.

Cabe aqui um esclarecimento de que no PCDT vigente (Brasil, 2018) não há o esquema SOF/VEL, portanto não poderia ser considerada nenhuma referência de tempo de tratamento.

Houve um erro de digitação e o relatório foi alterado para: “o demandante considerou tratamento de 12 semanas com **SOF+DCV** ao invés de 24 semanas previstas no PCDT”.

Na página 35, Considerações Finais:

O Relatório destaca que “em todos os ECR o número de pacientes incluídos que possuíam cirrose compensada e/ou eram previamente tratados foi sempre menor que 30 e 34%, respectivamente, o que pode interferir na extrapolação dos dados para tais populações”.

Vale ressaltar que em número absoluto, somente nos estudos ASTRAL 1-3, foram incluídos 220 pacientes cirróticos e 291 experimentados, o que demonstra o elevado poder estatístico desses estudos. Cabe ainda destacar o estudo ASTRAL-4 (Curry MP, et al. New Engl J Med.2015) em que todos os 267 pacientes eram cirróticos. Também há o estudo Polaris-4 (Bourliere M, et al. N Engl J Med 2017) que incluiu no braço SOF/VEL 69 pacientes cirróticos. Pacientes cirróticos (18%) também participaram do estudo ASTRAL-5 que estudou pacientes coinfectados



HIV/HCV, sendo que nessa população a taxa de RVS12 foi de 100% (Wyles D, et al. CID 2017).

Na página 35, o terceiro parágrafo diz que pacientes experimentados a DAAs não foram avaliados em estudos de SOF/VEL.

Há na literatura médica estudos publicados que incluíram pacientes previamente tratados com DAAs (Gane et al, Hepatology 2017; Bourliere M, et al. NEJM 2017 e Izumi N, et al. Hepat Int 2018).

Foi feito o ajuste nas considerações finais.

A Gilead comenta a redução do Market Share proposto inicialmente pela empresa, de 100% para 30%, conforme recomendação das diretrizes metodológicas para análises de impacto orçamentário do Ministério da Saúde, reiterando a redução de custos mesmo em face da redução da fatia esperada de mercado.

Uma pessoa discordou parcialmente da recomendação, comentando que gostaria de saber se os demais medicamentos também estarão disponíveis.

Os dois participantes que discordaram totalmente não fizeram comentários.

10.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve alteração após as contribuições realizadas.

11. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 71ª reunião ordinária, no dia 04 de outubro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação ao SUS da associação dos antivirais de sofosbuvir e velpatasvir (SOF/VEL) para tratamento da hepatite C crônica GT 1 a 6 em adultos. Foi assinado o registro de deliberação número 386/2018.



12. DECISÃO

PORTARIA Nº 46, DE 15 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o
sofosbuvir em associação a velpatasvir para
hepatite C crônica, no âmbito do Sistema
Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Incorporar o sofosbuvir em associação a velpatasvir para hepatite C crônica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



13. REFERÊNCIAS

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases); IDSA (Infectious Diseases Society of America). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C, 2016. Disponível em: <http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf>. Acesso em: 22 Dez. 2017.

AHMED H, ABUSHOUK AI, ATTIA A, *et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health.* 2017.

ASSELAH T, BOURGEOIS S, PIANKO S, *et al.* Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Internacional.* 2017;1-8.

BERDEN FAC, AALDERING BRRZ, GROENEWOUD H, *et al.* Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2017;15:349–359.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Hepatites Virais: Desafios para o período de 2011 a 2012. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil, 2012b.

_____. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a. 80 p.



_____. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014b.

_____. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 147p.

_____. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 90 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Portaria nº 33, de 31 de agosto de 2017. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. Brasília, 2017a.

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais 2017, Ano V - nº 1, 2017b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2017>. Acesso em 26 dezembro de 2017b.

_____. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO. Painel de Preços. Disponível em: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais> Acesso em: 03 Jan. 2018.

CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.38 (1) 41-49. 2005.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). CDEC final recommendation Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa). 2016. p. 1–8.



COVAS DT, PASSOS ADC, VALENTE VB. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v.36, n.6 nov./dez. 2005.

CURRY MP, O'LEARY JG, BZOWEJ N, *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*. 2015

EASL (European Association for the Study of the Liver). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 153-94, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>>. Acesso em: 22 Dez. 2017.

FATHIH, CLARK A, HILL NR, *et al.* Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17:722.

FELD JJ, JACOBSON IM, HÉZODE C, *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373:2599-607.

FERREIRA PRA, BRANDÃO-MELLO CE, ESTES C, *et al.* Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2015; 19(4):363–8.

FOSTER GR, AFHDAL N, ROBERTS SK, *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373:2608-17.

GREBELY J, DORE GJ, ZEUZEM S, *et al.* Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(11):1479-81.

HIGGINS JPT, GREEN S. (eds). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2. *The Cochrane Collaboration*. England: John Wiley & Sons Ltd, 2008.



MANDELL, G; BENNETT, J.; DOLIN, R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *Philadelphia: Elsevier, 2009.*

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Hepatitis. Atualização de 07 abr 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/hepatitis/en>>. Acesso em 05 dez. 2017.

SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017; 358: j4008.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Sofosbuvir–velpatasvir for treating chronic hepatitis C. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA430/chapter/1-Recommendations>. Acesso em: 06 de dezembro de 2017.

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Advice:Sofosbuvir-velpatasvir. Disponível em:https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sofosbuvir_velpatasvir_Epclusa_FINAL_Oct_2016_for_website.pdf Acesso em: 06 de dezembro de 2017.

WYLES D, BRAU N, KOTTILIL S, *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;65(1):6-12.

YOUNOSSI ZM, STEPANOVA M, FELD J, *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2017a;15:421-430.

YOUNOSSI ZM, STEPANOVA M, SULKOWSKI M, *et al.* Patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus treated with sofosbuvir and velpatasvir: The ASTRAL-5 study. *Liver International.* 2017b;37:1796–1804.

