

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

VOSEVI® (SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR) NO RETRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA, EM PACIENTES SEM CIRROSE OU COM CIRROSE COMPENSADA (CHILD-PUGH A).

Elaborado em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Vosevi®, conforme solicitação da Gilead Sciences, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Abril de 2022.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

TÍTULO: Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) no retratamento da hepatite C crônica, em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A).

ÓRGÃO FINANCIADOR: Gilead Sciences

AUTORES: Carolina Guilhon¹, Laura Murta², Gabriel Marasco³ e Camila Pepe⁴

REVISORES: Rita Manzano Sarti⁵ e Luana Kulesza⁶

¹ Farmacêutica, analista de projetos na Origin Health;

² Biomédica, head health economics na Origin Health;

³ Biomédico, gerente de health economics na Origin Health;

⁴ Engenheira de produção, diretora de projetos na Origin Health;

⁵ Diretora médica sênior na Gilead Sciences;

⁶ Diretora comercial sênior na Gilead Sciences.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Título/pergunta: Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é eficaz, seguro e economicamente viável para o retratamento de pacientes com hepatite C crônica sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), previamente tratados com antivirais de ação direta em regimes com ou sem inibidores da NS5A?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: A incorporação do Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) possibilita o acesso a uma alternativa terapêutica eficaz e segura para pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C no Sistema Único de Saúde (SUS), uma vez que este fármaco demonstrou eficácia e segurança no resgate de pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada, portadores crônicos de diferentes genótipos do vírus da hepatite C, que foram previamente tratados com antivirais de ação direta.

População-alvo: Pacientes adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite C sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), para todos os genótipos (1 a 6) que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta em regimes com ou sem inibidores da NS5A.

Tecnologia: Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).

Comparadores: Glecaprevir/pibrentasvir (+/-ribavirina).

Local de utilização da tecnologia: Não há restrições de uso em relação ao local permitido para administração do medicamento.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até fevereiro de 2022 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS, CRD e EMBASE. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados:

Foi incluída uma publicação referente a dois ensaios clínicos randomizados de fase III (POLARIS 1 e POLARIS-4), um estudo de extensão desses e uma subanálise. O regime contendo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir foi avaliado quanto a eficácia e segurança, e foi comparado ao placebo (POLARIS-1) e a sofosbuvir/velpatasvir (POLARIS-4). Foram observadas taxas de resposta virológica sustentada estatisticamente significativas para o tratamento sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, entre pacientes sem cirrose e com cirrose compensada, genótipos 1-6 e que não tiveram uma resposta virológica sustentada após tratamento anterior com regimes contendo DAAs, incluindo inibidores de NS5A (POLARIS-1) e também quando tratados com esquemas que não incluíam inibidores de NS5A (POLARIS-4). O perfil de segurança do estudo foi considerado como tolerável, com cefaleia e fadiga sendo os principais eventos adversos.

Foi possível observar também que o estudo de extensão do ensaio clínico randomizado de fase III POLARIS-1 ainda reavaliou os pacientes alocados no grupo placebo os quais realizaram tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, e, novamente, foi possível observar taxas de resposta virológica sustentada após 12 semanas superiores a 97% em pacientes que haviam sido previamente tratados com DAAs e falharam ao tratamento.

Quanto à subanálise incluída, foram relatadas melhora na qualidade de vida de pacientes com hepatite C, pouco tempo depois do início do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Estes

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

benefícios foram mantidos por 12 e 24 semanas após o final do tratamento, quando em comparação ao placebo (POLARIS-1) e ao sofosbuvir/velpatasvir (POLARIS-4).

Qualidade da evidência:

Desfecho	Classificação
RVS12	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 4 semanas	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 24 semanas	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A análise econômica desenvolvida mostra que a incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) para o tratamento de pacientes adultos com Hepatite C crônica, sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidores de NS5A leva a uma redução de custos para o SUS. A análise de impacto orçamentário para o cenário base mostra uma redução total em 5 anos de aproximadamente R\$ 4,7 milhões e as análises de cenário mostram que a redução total em 5 anos pode variar de aproximadamente R\$1,7 milhões a R\$16,5 milhões.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
SUMÁRIO	6
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
1. CONTEXTO	13
1.1 Objetivo do parecer	13
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	13
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	15
2.1 Visão Geral da Doença	15
2.2 Epidemiologia	15
2.3 Manifestações Clínicas	16
2.4 Impacto da doença	17
2.5 Diagnóstico	18
2.6 Abordagem terapêutica	21
2.7 Necessidades médicas não atendidas	24
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	26
3.1 Indicação	26
3.2 Posologia e modo de administração	26
3.3 Mecanismo de ação	26
3.4 Propriedades farmacocinéticas	26
3.5 Interações medicamentosas e contraindicações	28
3.6 Preço do medicamento	30
3.7 Posicionamento do medicamento no mercado atual	30
4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	31
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	32
5.1 Questão do Estudo	32
5.1.1 Intervenção	32
5.1.2 População	32
5.1.3 Comparação	33
5.2 Estratégia de Busca	33
5.2.1 Fontes de dados	33

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

5.2.2	Vocabulário controlado	33
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	37
5.4	Critérios de qualidade.....	38
5.4.1	Avaliação do risco de viés	38
5.4.2	Qualidade da evidência	38
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	38
5.5.1	Seleção dos artigos	38
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados.....	40
5.5.3	Análise da qualidade da evidência	50
5.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	52
5.6	Outras evidências.....	54
5.7	Resultados da busca realizada (estudos econômicos)	55
6.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	56
6.1	Objetivo	56
6.2	População alvo	56
6.3	Horizonte de tempo.....	56
6.4	Perspectiva	56
6.5	Comparadores	57
6.6	Desconto.....	57
6.7	Desfechos	57
6.8	Modelo Econômico	57
6.9	Uso de Recursos e Custos	58
6.9.1	Custo de aquisição de medicamentos	58
6.10	Resultados	58
6.11	Análise de sensibilidade.....	59
6.11.1	Análise de sensibilidade determinística.....	59
7.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	61
7.1	Objetivo	61
7.2	População elegível	61
7.3	Participação de mercado	63
7.4	Análise de impacto orçamentário – Cenário Base	63
7.5	Análise de sensibilidade determinística – Cenário Base.....	65
7.6	Análise de impacto orçamentário – Análise de cenários	65

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	67
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO VOSEVI® E BULA DO MEDICAMENTO	76
ANEXO 2. PREÇO CMED – VOSEVI®	77
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	78
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	79
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS	81
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	82
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE.....	83

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

AASLD	<i>American Association for the study of Liver Diseases</i>
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
BCRP	proteína de resistência ao câncer da mama
CHC	Carcinoma hepatocelular
CLDQ-HCV	<i>Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DAAs	Medicamentos antivirais de ação direta
EA	Evento adverso
EASL	<i>European Association for the Study of Liver</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
FIB4	<i>Fibrosis-4</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
gpP	Glicoproteína P
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HCC	Hepatite C crônica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OATP	Poli-peptídio transportador de ânions orgânicos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PRO	<i>Patients report outcomes</i>
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
RVS	Resposta virológica sustentada
SBH	Sociedade Brasileira de Hepatologia
SBI	Sociedade Brasileira de Infectologia
SF-36	<i>The Short Form (36) Health Survey</i>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

SOF	Sofosbuvir
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TR	Teste rápido
VEL	Velpatasvir
VHC	Vírus da hepatite C
VOX	Voxilaprevir
WPAI:SHP	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem</i>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fármacos recomendados pelo Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS para o retratamento de pacientes infectados pelo VHC (genótipos 1 a 6) sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A). Ministérios da Saúde, 2022. (11)	31
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	32
Tabela 3. Estratégias de busca.	33
Tabela 4. Estudos incluídos para análise.	39
Tabela 5. Características genótípicas dos pacientes incluídos em POLARIS-1. Bourlière, 2017. (44)	41
Tabela 6. Caraterísticas genótípicas dos pacientes incluídos em POLARIS-4. Bourlière, 2017. (44)	42
Tabela 7. Taxas de resposta durante e após o período de tratamento. Bourlière, 2017. (44) ..	46
Tabela 8. EAs e interrupções dos tratamentos. Bourlière, 2017. (44)	48
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.	50
Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos para análise.	52
Tabela 11. Comparadores da análise econômica e tempo de tratamento	57
Tabela 12. Resultados da análise de custo-minimização	58
Tabela 13. Fluxo da população elegível 2022 – 2026.....	62
Tabela 14. Participação de mercado – Cenário Base.	63
Tabela 15. Impacto orçamentário – cenário base.....	64
Tabela 16. Análise de impacto orçamentário – Pior cenário	66
Tabela 17. Análise de impacto orçamentário – Melhor cenário	66

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da infecção pelo VHC. Manual Diagnóstico das Hepatites Virais, Ministério da Saúde, 2015. (30)	21
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança	39
Figura 3. Taxas de RVS de acordo com subgrupos. Bourlière, 2017. (44)	45
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos econômicos	55
Figura 5. Resultado análise de sensibilidade determinística Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) x glecaprevir/pibrentasvir.	59
Figura 6. Resultado análise de sensibilidade determinística Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) x glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	60
Figura 7. Análise de sensibilidade determinística – Cenário Base.....	65
Figura 8. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019. (43)	80

1. CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Hepatite C crônica (HCC):

Retratamento de pacientes adultos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), portadores crônicos dos genótipos 1-6 do vírus da hepatite C (VHC), que foram previamente tratados com antivirais de ação direta (DAAs), com ou sem um inibidor de NS5A.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança e desenvolver uma análise econômica de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) no tratamento da HCC em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), com (i) infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com um regime contendo um inibidor de NS5A; ou (ii) infecção pelo genótipo 1A ou 3 que tenham sido previamente tratados com DAAs, mas não tratados com um inibidor de NS5A (esquemas sem NS5A).

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

No mundo, são estimadas cerca de 58 milhões de pessoas infectadas pelo VHC, segundo dados do Organização Mundial da Saúde (OMS), publicados em 2021. Cerca de 30% das pessoas infectadas eliminam o vírus espontaneamente em 6 meses após a infecção, sem qualquer tratamento. Os 70% restantes das pessoas desenvolverão infecção crônica, geralmente de forma assintomática. Desses, o risco de desenvolvimento de cirrose varia de 15% a 30% em 20 anos. (1) Entre os cirróticos, há um risco de 1 a 5% de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) e de 3 a 6% de risco de ocorrer descompensação hepática. (2)

O VHC é o principal causador de cirrose, CHC, transplante hepático e morte relacionada a doença hepática, tornando-o uma grande preocupação mundial devido aos níveis de mortalidade e morbidade associados à doença. À medida em que a população infectada alcança a fase tardia da doença, o impacto relacionado ao VHC tende a aumentar. (3)

Normalmente a hepatite C é diagnosticada na fase crônica, devido ao fato de possuir sintomas inespecíficos e escassos os quais permitem a evolução da doença de forma silenciosa por anos. (2)

Atualmente, o tratamento preconizado tanto a nível internacional, quanto nacional, é o uso de DAAs. (2,4–7) Apesar deles, ainda hoje, de 2% a 15% dos pacientes brasileiros tratados com DAAs apresentam falha ao tratamento, a depender do esquema utilizado, de características virais e/ou dos pacientes. (8–10)

Para esses pacientes que falham aos DAAs, e que possuem cirrose compensada (Child-Pugh A) ou não possuem cirrose, as opções terapêuticas são bastante reduzidas. Atualmente, o Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS inclui apenas o tratamento com glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (+/ribavirina). (11) No entanto, em pacientes previamente tratados com DAAs contendo NS5A ou NS3/4A, a indicação de bula do glecaprevir/pibrentasvir são restritas apenas ao genótipo 1. Pacientes dos genótipos 2-6 podem ser resgatados com GP quando tratados previamente com peginterferon, com ou sem RBV ou peginterferon com sofosbuvir, mas não tem indicação em bula para resgatar pacientes GT2-6 previamente tratados com esquemas contendo NS5A ou NS4/4A. (12)

Neste cenário, é necessário a incorporação de novos tratamentos capazes de resgatar os pacientes que não responderam ao tratamento inicial. Assim, Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) configura uma nova linha de resgate para o retratamento de pacientes adultos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), portadores crônicos dos genótipos 1 a 6 do VHC, que foram previamente tratados com DAAs, com ou sem um inibidor de NS5A. (13) Atualmente, os principais *guidelines* internacionais recomendam o uso de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) no retratamento de pacientes que falharam a DAAs, independente do genótipo e do esquema inicial de tratamento do VHC. (5–7) Sendo assim, o objetivo desse dossiê é fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) para o retratamento de pacientes adultos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), portadores crônicos dos genótipos 1 a 6 do VHC, que foram previamente tratados com esquemas de DAAs contendo um inibidor da NS5A e pacientes genótipos 1A ou 3 tratados com esquemas sem inibidores da NS5A.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão Geral da Doença

A hepatite C é uma doença caracterizada pela inflamação do fígado causada pelo VHC. O vírus pode causar tanto hepatite C aguda, quanto a HCC. As infecções agudas pelo VHC são geralmente assintomáticas e a maioria não leva a uma doença com risco de vida. Cerca de 30% (amplitude: 15 a 45%) das pessoas infectadas eliminam espontaneamente o vírus dentro de 6 meses após a infecção sem qualquer tratamento. Os outros 70% (amplitude: 55 a 85%) das pessoas desenvolverão infecção crônica pelo VHC. Desses, o risco de desenvolver cirrose varia de 15% a 30% em 20 anos. (1)

O maior impacto de doença ocorre na região do Mediterrâneo Oriental e na Europa, com 12 milhões de pessoas cronicamente infectadas em cada região. Ainda, nove milhões de pessoas estão cronicamente infectadas na África e cinco milhões nas Américas. (1)

2.2 Epidemiologia

Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que cerca de 58 milhões de pessoas estão infectadas pelo VHC no mundo, com, aproximadamente, 1,5 milhões de novos casos por ano. Estima-se que a doença foi responsável por 290.000 mortes no ano de 2019. (1) A realização de procedimentos de saúde sem o cuidado adequado e o uso de drogas injetáveis foi responsável por mais de 1,75 milhões de novas infecções nesse mesmo ano. Ainda, foi estimado que 2,3 milhões de portadores do HIV também apresentavam infecção pelo VHC. (14)

A Europa e as regiões do Mediterrâneo Oriental são as regiões mais afetadas, porém, a prevalência sofre variações entre os países. (14) Na Europa, a hepatite C é considerada um dos maiores problemas de saúde pública. Um estudo conduzido em 2016, estimou que 5,6 milhões de europeus estavam cronicamente infectados, entretanto, a prevalência tende a sofrer variações de acordo com a região. O caráter silencioso da doença faz com que se dissemine mais facilmente e, mesmo em países desenvolvidos, o diagnóstico tardio é muito comum, devido à ausência de sintomas. (15)

Nos Estados Unidos, para o ano de 2019, foi reportada uma taxa de novos casos de 56,7 pacientes a cada 100.000 habitantes de pacientes infectados cronicamente com o VHC. No entanto, desde o ano de 2015, a taxa de mortalidade vem caindo e para o ano de 2019 foi de 3,33 pacientes a cada 100.000 habitantes. (16) Ainda assim, um número elevado de mulheres em idade reprodutiva são portadoras da doença. Em um estudo conduzido em 2020, foi estimado que 29.000 mulheres portadoras do vírus dão à luz anualmente, resultando em cerca de 1.700 casos de bebês contaminados logo no parto. (17)

Ainda nos Estados Unidos, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças, projetam que a cada 100 pessoas infectadas pelo VHC, cerca de 60 a 70 desenvolverão doença hepática crônica, cinco a 20 desenvolverão cirrose durante um período de 20 a 30 anos e um a cinco morrerão em decorrência das consequências do CHC ou cirrose. (17)

No âmbito nacional, o Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT), publicado em 2019, estimou que cerca de 700 mil pessoas estejam cronicamente infectadas pelo VHC no Brasil. (2) Segmentada por região geográfica, entre os anos de 1999 a 2019, a hepatite C teve 59,3% dos casos concentrados na região Sudeste, 27,2% se concentram no Sul, 6,5% no Nordeste, 3,5% no Centro-Oeste e 3,5% no Norte. (18)

De 2000 a 2018, 74.864 óbitos no Brasil foram associados às hepatites virais de todos os tipos, sendo 76,1% dessas mortes associada à hepatite C, especificamente. Entre os óbitos, 56,2% foram registrados no Sudeste, 23,7% no Sul, 10,8% no Nordeste, 4,9% no Norte e 4,4% no Centro-Oeste. (18)

Mundialmente, dentre os genótipos, o mais prevalente é o 1, sendo responsável por 46% dos casos, seguido do genótipo 3, responsável por 30% dos casos. No Brasil, o genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste, representando 11% dos casos, enquanto o genótipo 3 é mais comumente detectado na região Sul, representando 43% dos casos. (2)

Ainda é importante salientar que dos pacientes previamente tratados com DAAs, de 2% a 15% apresentam falha ao tratamento e necessitam de uma terapia de resgate. (8–10)

2.3 Manifestações Clínicas

A hepatite C geralmente é diagnosticada na fase crônica. Os sintomas inespecíficos e escassos permitem que a doença evolua por anos sem ser diagnosticada. Os níveis séricos de alanina

transaminase (ALT) se elevam de maneira intermitente em 60% a 70% daqueles que têm infecção crônica. (2)

Cerca de 20% dos pacientes podem desenvolver cirrose (estágio mais avançado da fibrose hepática) e descompensação hepática ao longo do tempo. (2) Em casos de cirrose, há um risco de 1 a 5% de desenvolvimento de CHC e de 3 a 6% de risco de ocorrer descompensação hepática. (2) Após a ocorrência de uma descompensação hepática, estima-se 12 a 20% de risco de óbito nos próximos 12 meses. (2)

Existem manifestações clínicas e laboratoriais extra-hepáticas que também estão intensamente relacionadas à doença, como crioglobulinemia, linfoma de células B, porfiria cutânea, neuropatia e glomerulopatias. (2) As manifestações que podem estar associadas incluem: úlcera na córnea (úlceras de Mooren), doença da tireoide, fibrose pulmonar, síndrome de Sjögren, doença renal crônica, diabetes tipo II, vasculite sistêmica (poliarterite nodosa, poliangiite microscópica), artralgias, mialgias, poliartrite inflamatória, trombocitopenia autoimune e disfunção neurocognitiva, dentre outras. (2)

2.4 Impacto da doença

Por ser uma doença composta por diversos elementos, a HCC causa um impacto econômico variado; essa carga, além de despesas médicas diretas e custos de medicamentos, morbidade e mortalidade, inclui custos indiretos, como maior desemprego em pacientes infectados, salários mais baixos e prejuízo na produtividade do trabalho e outras atividades. (19)

Os pacientes com infecção crônica causada pelo VHC, quando não tratados, bem como aqueles que foram curados, mas ainda apresentam doença avançada associada ao VHC, apresentam risco de fibrose hepática, cirrose e CHC. Nos Estados Unidos, por exemplo, a infecção pelo VHC continua sendo uma das principais causas de transplante de fígado. (20,21)

No cenário brasileiro, a hepatite C é a principal causa de morte entre os pacientes infectados com hepatites virais no país, representando um dos principais desafios à saúde pública (18) e, por esse motivo, busca-se eliminar a epidemia global de hepatite C em níveis nacional e mundial até 2030. (22) Além da influência na qualidade de vida dos brasileiros, a hepatite C também causa um grande impacto econômico para os sistemas de saúde. Os custos associados ao diagnóstico e ao tratamento foram estimados em 105 USD por paciente e mais de 50.000 USD

por ano por paciente (dados de 2016), respectivamente. O transplante hepático representou a maior parcela de gastos. (23)

Adicionalmente, um estudo conduzido em 2018 na região Sudeste do Brasil, investigou os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) para pacientes com HCC, e demonstrou uma taxa de 1.075,9 DALYs a cada 100 mil habitantes, com uma prevalência maior em pacientes com idades entre 45 e 59 anos. (24)

Nos Estados Unidos, o programa *Medicaid* (iniciativa dos governos federal e estadual americanos que ajuda nas despesas médicas de algumas pessoas com renda e recursos limitados) estimou valores de 10.561 USD para adultos não cirróticos e 46.263 USD para adultos com doença hepática em estágio terminal, em 2019. Os custos foram relacionados principalmente a internações hospitalares e consultas ambulatoriais, utilização de medicamentos prescritos, consultas ambulatoriais/clínicas e exames laboratoriais. (25)

Na Europa, assim como nos Estados Unidos, o VHC é a principal causa de doença hepática crônica e cirrose, e a indicação mais comum para transplante de fígado na maioria dos países europeus. (26) Um estudo conduzido em 2018 demonstrou um custo anual total de mais de 2 milhões de euros com cuidados associados a manifestações extra-hepáticas da infecção pelo VHC em países como Reino Unido, Itália, França, Espanha e Alemanha. (27)

Além disso, um estudo conduzido na Austrália em 2010 avaliou a taxa de mortalidade relacionada à doença hepática e a comparou com mortalidade por todas as causas. Os autores demonstraram que pessoas com diagnóstico de hepatites B e C apresentavam uma taxa de mortalidade 1,5 a 5 vezes maior do que a população geral, muitas vezes relacionada ao desenvolvimento de CHC. (28)

2.5 Diagnóstico

Segundo o PCDT do Ministério da Saúde de Hepatite C e Coinfecções, de 2019, o diagnóstico dos pacientes com hepatite C pode ser dividido em diagnóstico clínico e laboratorial, conforme descrito abaixo. (2)

Diagnóstico clínico

Os sintomas da infecção por VHC são, na maioria dos casos, escassos e imprecisos. Sintomas como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal aparecem em cerca de 20% dos casos. Uma porcentagem menor apresenta icterícia e escurecimento da urina. Em 15% a 40% dos casos há eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo VHC. (2)

Diagnóstico laboratorial

Na fase aguda da doença, o RNA-VHC pode ser detectado no soro ou plasma antes da manifestação do anticorpo anti-VHC. Esse RNA pode aparecer por cerca de duas semanas após exposição ao vírus, já o anti-VHC pode aparecer de 30 a 60 dias após a exposição. (2) Há aumento dos níveis séricos do RNA-VHC durante as primeiras semanas, atingindo os valores máximos de 10^5 a 10^7 Unidades internacionais/mililitro (UI/mL) antes do pico dos níveis séricos de aminotransferases, podendo coincidir com o início dos sintomas. (2)

Na fase crônica, o diagnóstico é feito em ambiente ambulatorial e laboratorial, através de testes rápidos, imunoenaios, testes moleculares para detecção dos ácidos nucleicos do vírus e genotipagem. Os testes sorológicos, como os do tipo Elisa (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), são realizados em ambiente laboratorial, já os de imunocromatografia de fluxo, mais conhecidos como teste rápido (TR), podem ser realizados em ambiente ambulatorial. (2)

O TR determina qualitativamente a presença do anticorpo anti-VHC através de métodos imunocromatográficos, fixando antígenos sintéticos e recombinantes imobilizados na membrana, permitindo a identificação do anti-VHC, utilizando uma pequena amostra de soro ou sangue. Essa presença do anticorpo indica um contato prévio com o vírus. (2)

O imunoensaio é um exame sorológico que detecta a presença de anticorpos anti-VHC, indicando um contato prévio com o vírus. Pacientes imunossuprimidos podem não apresentar o reagente de interesse. Esse tipo de exame exige uma infraestrutura laboratorial e uma mão-de-obra especializada. (2)

Os testes moleculares são exames confirmatórios, comprovando os resultados obtidos no TR e no imunoensaio. O exame detecta os ácidos nucleicos do vírus (RNA-VHC), confirmando a presença do vírus e a infecção ativa. (2) Os testes que ampliam o RNA-VHC possibilitam a detecção do RNA viral de todos os genótipos e subgenótipos conhecidos do VHC. Os testes quantitativos (RNA-VHC quantitativo ou “carga viral”) são utilizados para o diagnóstico, sendo

indicados para confirmação do diagnóstico da doença, caracterização da transmissão vertical e para acidentes com material biológico, além de avaliação do tratamento. (2)

Adicionalmente, através da nota técnica nº 369/2020, o Ministério da Saúde estabelece orientações sobre a atuação dos(as) enfermeiros(as) para a ampliação estratégica do acesso da população brasileira ao diagnóstico da hepatite C e encaminhamento de casos detectados para tratamento, possibilitando o encurtamento da avaliação e a prévia solicitação da carga viral para confirmar o diagnóstico logo após o TR. (29)

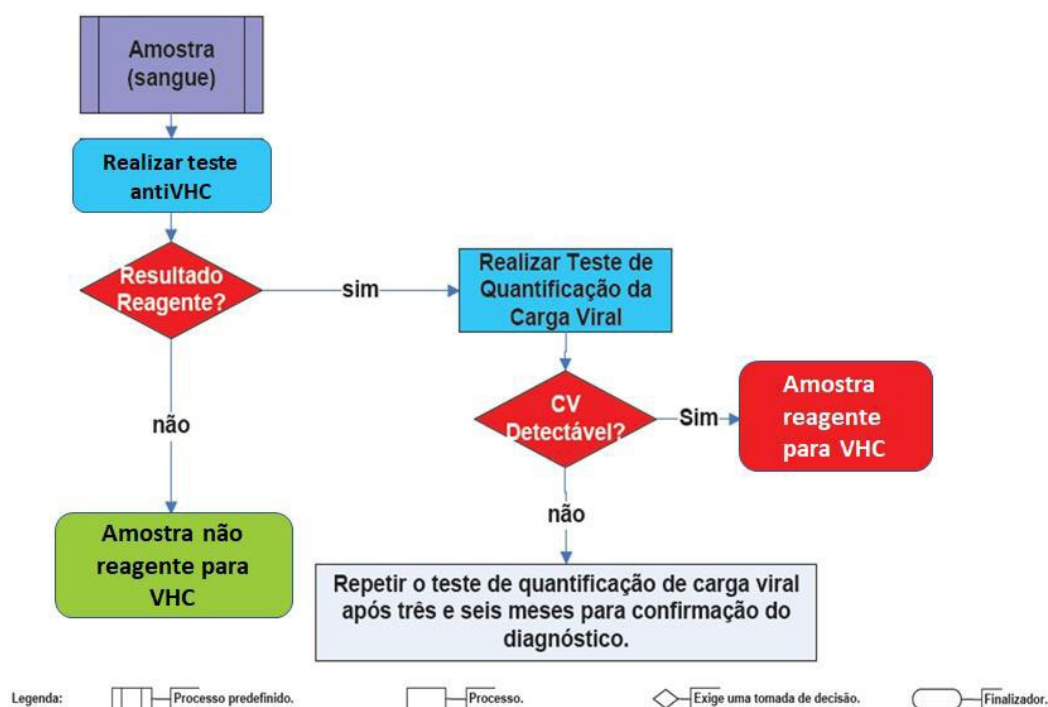
Há ainda a genotipagem que consiste em exames que ampliam o RNA viral para a identificação dos genótipos, subgenótipos e populações mistas do VHC, complementando o diagnóstico clínico-laboratorial. (2)

Recomenda-se realizar o estadiamento da doença em todos os pacientes para a identificação de presença de fibrose avançada ou cirrose e melhor condução do tratamento. Esse estadiamento pode ser realizado através dos métodos APRI (Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas) ou FIB4 (Fibrosis-4), ou elastografia hepática. Ainda, a biópsia hepática é uma possibilidade, no entanto fica reservada para casos selecionados, em caso de necessidade de avaliar doenças hepáticas concomitantes, já que APRI e FIB4 são os métodos mais práticos, com escores de biomarcadores que apresentam boa especificidade, porém baixa sensibilidade. (2)

A elastografia é um procedimento não invasivo também muito importante para a avaliação da fibrose, sendo possível avaliar uma área maior do que a avaliada na biópsia hepática. (2)

O escore de *Child-Turcotte-Pugh* (Child-Pugh) é utilizado na avaliação do grau de deterioração da função hepática, sendo também um marcador prognóstico, permitindo detectar cirrose descompensada. (2)

Com o objetivo de ilustrar algumas etapas, o Ministério da Saúde preconiza através do seu Manual Diagnóstico das Hepatites Virais, o fluxograma apresentado na Figura 1 para o diagnóstico da hepatite C. (30)



CV: carga viral; VHC: vírus da hepatite C; Anti-VHC: anticorpo anti-VHC.

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da infecção pelo VHC. Manual Diagnóstico das Hepatites Virais, Ministério da Saúde, 2015. (30)

2.6 Abordagem terapêutica

O objetivo do tratamento é a cura da infecção, além da prevenção de complicações hepáticas e extra-hepáticas, como necroinflamação, fibrose, cirrose, cirrose descompensada, manifestações extra-hepáticas graves e a morte. Além desses objetivos, espera-se melhorar a qualidade de vida do paciente e impedir uma transmissão contínua. (6)

A escolha do tratamento depende das características dos pacientes, dos subtipos virais diagnosticados, do histórico clínico, da resposta a tratamentos prévios, do grau de fibrose hepática e da presença de cirrose, além da existência de coinfeções. (2)

Desde 2001 até 2011, o tratamento consistia no uso de interferon peguilado, inicialmente em monoterapia e depois em combinação com a ribavirina (análogo guanósídeo sintético) e, mais tarde, foi implementado o uso de interferon peguilado também associado a ribavirina. (31,32)

A partir de 2011, foram iniciados estudos com diversos DAAs, que têm como foco três proteínas envolvidas em diferentes etapas importantes para o ciclo de vida do VHC: inibidores de protease

NS3, análogos de nucleosídeos/nucleotídeos e inibidores não nucleosídeos da NS5B e inibidores da NS5A. (33)

Recomendações nacionais

Ministério da Saúde, 2019

O PCDT vigente (2019), atualizado pelo Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS que revoga e substitui as orientações do Ofício Circular nº 3/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS e da Nota Informativa nº 13/2019-COVIG/CGVP/.DIAHV/SVS/MS, estabelece que para o tratamento de pacientes com genótipos de 1 a 6 do VHC com cirrose compensada (Child-Pugh A) ou sem cirrose, que fizeram uso de DAAs contendo ou não inibidores de NS5A é recomendado o uso de glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas, associado ou não a ribavirina. (2,11)

Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), 2016

Segundo o consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), publicado em 2016, para pacientes que apresentaram falha ao tratamento prévio, deve-se administrar algum regime contendo sofosbuvir, pela sua alta barreira genética, associado ou não a ribavirina. No entanto, para pacientes tratados previamente com inibidor de NS5A, o consenso não especifica um regime farmacológico exato, tendo em vista que na época da elaboração do documento ainda não havia opções disponíveis aprovadas para este cenário. (4)

Recomendações internacionais

Organização Mundial da Saúde, 2018

A OMS recomenda, através de seu *guideline* de 2018, que o retratamento de pacientes que falharam a um DAA seja feito com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, independente do genótipo do VHC, por ser um esquema triplo com altas taxas de RVS nos ensaios clínicos. Cita também que a combinação de glecaprevir/pibrentasvir também poderia ser indicada para pacientes com falha prévia a esquemas contendo sofosbuvir, um NS5A ou um inibidor de protease, mas não ambos. (5)

European Association for the Study of the Liver (EASL), 2020

A EASL, através de seu *guideline* publicado em 2020, recomenda que para pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) que falharam após um regime contendo DAA (inibidor de protease e/ou inibidor NS5A) devem ser retratados com a combinação de dose fixa de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas, com grau de evidência elevado e recomendação forte (A1, a maior na graduação de evidência utilizada).

Pacientes com preditores de resposta mais baixa (doença hepática avançada, vários cursos de tratamento com DAAs) podem ser tratados com a combinação de sofosbuvir associados à dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir por 12 semanas, à critério médico (grau de evidência e recomendação B1). Ainda, em pacientes muito difíceis de curar (pacientes que falharam duas ou mais vezes em atingir resposta virológica sustentada [RVS] após um regime de combinação incluindo uma protease e/ou um inibidor NS5A), a combinação tripla de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir, ou a combinação tripla de sofosbuvir, glecaprevir e pibrentasvir podem ser administrados por 12 semanas com ribavirina com base no peso (1.000 ou 1.200 mg em pacientes <75 kg ou ≥75 kg, respectivamente) e/ou a duração do tratamento pode ser prolongada para 16 a 24 semanas, conforme decisão médica (grau de evidência e recomendação B1). (6)

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2021

O *guideline* da AASLD de 2021 recomenda, com nível de evidência IA, o uso de dose fixa da combinação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas para pacientes que falharam a regimes contendo ou não um NS5A, e como esquema alternativo, o uso de glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas, para pacientes genótipo 1 que falharam a esquemas contendo um NS5A (não inclui resgate de pacientes previamente tratados com um NS3/4, genótipo 3 tratados previamente com NS5A, nem aqueles que falharam a esquemas contendo um NS5A + NS3/4 como por exemplo a combinação de elbasvir/grazoprevir). Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir também é recomendado, pela AASLD, para resgate de falhas a glecaprevir/pibrentasvir. Já as falhas ao sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, podem ser resgatadas com o próprio sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 24 semanas ou com a

combinação de sofosbuvir + glecaprevir/pibrentasvir, com ribavirina conforme peso, com nível de evidência IIA,B. (7)

2.7 Necessidades médicas não atendidas

A hepatite C ainda hoje possui uma relevante carga, sendo um dos principais motivos associados ao transplante de fígado e desenvolvimento de comorbidades, tais como, risco de fibrose hepática, cirrose e CHC. (20,21)

Apesar de longamente preconizado, o uso interferon deixou de ser recomendado após o advento dos antivirais de ação direta. Além de apresentar taxa de resposta modesta, o tratamento com interferon implica em uma série de eventos adversos (EAs) e em uma alta probabilidade de recidiva da infecção (31), além de não ser recomendado para pacientes idosos, com cirrose hepática ou plaquetopenia. (2,34) Portanto, mais recentemente, o uso de DAAs foi empregado e tem apresentado excelentes resultados, aumentando a taxa de resposta dos pacientes, além de desenvolverem menos EAs quando comparados ao interferon. (34)

O uso de DAAs para tratar a HCC resultou em um aumento significativo nas RVs em comparação com o tratamento anteriormente preconizado. Atualmente, taxas de resposta inferiores a 90-95% são consideradas subótimas e deve-se dar preferência a esquemas com taxas de resposta acima destes valores. Ainda assim, as taxas de falha terapêutica podem ser maiores de 10%, a depender do esquema de DAAs utilizado, de características virais e/ou do paciente. A maior parte desses casos é devido à presença de variantes virais resistentes, resultantes de mutações produzidas por substituições de aminoácidos na proteína alvo viral que reduzem a sensibilidade viral aos DAAs, limitando assim a eficácia desses medicamentos. (8,9,35)

Sendo assim, do ponto de vista da saúde pública, é importante uma opção de retratamento simples e altamente eficaz para pacientes que não respondem a um tratamento com DAAs, independente do regime prévio utilizado, se contendo ou não um inibidor da NS5A. Em 2016, a OMS emitiu um comunicado pedindo a eliminação da hepatite C até 2030, objetivando um esforço mundial em prol da população portadora do VHC. (22) Estratégias para atingir esse objetivo foram implementadas em muitas regiões. (36)

As terapias de resgate são, portanto, um componente crucial para a eliminação da HCC, permitindo que aqueles pacientes com falha ao primeiro esquema de DAAs possam ser também

tratados com um esquema simples e eficaz tendo ou não sido tratados com um regime contendo NS5A ou inibidores de protease. (6,7) Atualmente, o tratamento proposto pelo Ministério da Saúde para o resgate de pacientes que falharam a DAAs sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) é realizado com glecaprevir/pibrentasvir (+/- ribavirina) por 16 semanas. (11) Apesar da disponibilidade dessa terapia, a indicação de bula do glecaprevir/pibrentasvir são restritas apenas ao genótipo 1. Desta forma, pacientes dos genótipos 2-6 podem ser resgatados com GP quando tratados previamente com peginterferon, com ou sem RBV ou peginterferon com sofosbuvir, mas não tem indicação em bula para resgatar pacientes GT2-6 previamente tratados com esquemas contendo NS5A ou NS4/4A, classes de DAAs utilizadas nos últimos anos. (12,37)

Neste contexto, surge Vosevi®, cujo mecanismo de ação engloba um inibidor pangenotípico da RNA polimerase NS5B do VHC (sofosbuvir), RNA-dependente, indispensável para a replicação viral; além de um inibidor pangenotípico do VHC dirigido à proteína NS5A do VHC (velpatasvir), indispensável para a replicação viral; e ainda um inibidor pangenotípico da protease NS3/4A do VHC (voxilaprevir). (13)

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

3.1 Indicação

Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é um medicamento indicado para o tratamento da infecção crônica pelo VHC em adultos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) com: (i) infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com um regime contendo um inibidor de NS5A; (ii) infecção pelo genótipo 1a ou 3 que tenham sido previamente tratados com DAAs, mas não tratados com um inibidor de NS5A. (13)

3.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é de um comprimido (400 mg sofosbuvir/100 mg velpatasvir/100 mg voxilaprevir), administrado por via oral, uma vez ao dia, durante oito a 12 semanas. (13)

O tratamento com Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência no tratamento de pacientes com infecção pelo VHC. (13)

3.3 Mecanismo de ação

Sofosbuvir é um análogo nucleotídico inibidor da enzima polimerase NS5B. Velpatasvir é um inibidor da enzima NS5A, com intensa atividade antiviral contra os genótipos 1 a 6. VOX é um potente inibidor da enzima NS3/4A protease. (13) Ao inibirem tais enzimas, impedem a multiplicação e infecção de novas células. (38) Foi o primeiro tratamento aprovado para pacientes previamente tratados com um inibidor NS5A que apresentaram falha ao tratamento. (39)

3.4 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), sofosbuvir é rapidamente absorvido e a mediana de concentração plasmática máxima é observada 2 horas

pós-dose. Já para velpatasvir e voxilaprevir foram observadas medianas de concentrações máximas 4 horas pós-dose. (13)

Distribuição

A ligação do sofosbuvir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 61-65% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 µg/ml a 20 µg/ml. Já a ligação de velpatasvir e voxilaprevir às proteínas plasmáticas humanas é maior do que de 99%. (13)

Biotransformação

Sofosbuvir é extensivamente metabolizado no fígado para formar o análogo do nucleosídeo trifosfatado GS-461203, que é farmacologicamente ativo. A desfosforilação resulta na formação do metabólito nucleosídeo GS-331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e não possui atividade anti-VHC *in vitro*. velpatasvir é essencialmente um substrato de CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 com lenta conversão, e voxilaprevir é essencialmente um substrato de CYP3A4, também com lenta conversão. (13)

Eliminação

Dados indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação do GS-331007. As medianas de meia-vidas terminais de eliminação de sofosbuvir e GS-331007 após a administração de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) foram, respectivamente, de 0,5 e 29 horas. Quanto a velpatasvir e a voxilaprevir, dados indicam que a excreção biliar dos fármacos é a via de eliminação principal. A mediana de meia-vida terminal de velpatasvir após a administração de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) foi de aproximadamente 17 horas, e de voxilaprevir de 33 horas. (13)

Linearidade/não linearidade

As áreas sob a curva (ASCs) de sofosbuvir e GS-331007 evoluíram de forma quase proporcional à dose no intervalo de dose entre 200 mg e 1200 mg. A ASC de velpatasvir aumenta de forma mais do que proporcional entre 5 mg e 50 mg e de forma menos do que proporcional entre 50 mg e 450 mg, indicando que a absorção dele é dependente da solubilidade. A ASC do voxilaprevir (estudada no estado pós-prandial) aumenta de forma mais do que proporcional no intervalo de dose entre 100 mg e 900 mg. (13)

3.5 Interações medicamentosas e contraindicações

Interações farmacocinéticas

Potencial de interação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) com outros medicamentos:

Velpatasvir e voxilaprevir são inibidores dos transportadores de fármacos da glicoproteína-P (gpP), da proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP) e do polipeptídio transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1 e OATP1B3. A coadministração de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) com medicamentos que são substratos destes transportadores pode aumentar a exposição a tais medicamentos. Os medicamentos que são substratos sensíveis destes transportadores, e cujos níveis plasmáticos elevados estão associados a acontecimentos graves, são contraindicados. Como exemplo, pode-se citar o etexilato de dabigatрана (substrato da gpP) e a rosuvastatina (substrato do OATP1B e da BCRP). (13)

Potencial de outros medicamentos interagirem com Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir):

Sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir são substratos dos transportadores de fármacos gpP e BCRP, bem como velpatasvir e voxilaprevir são substratos dos transportadores de fármacos OATP1B1 e OATP1B3. Foi observada *in vitro* uma conversão metabólica lenta de velpatasvir principalmente pelo CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 e de voxilaprevir principalmente pelo CYP3A4. (13)

Medicamentos que podem diminuir a exposição plasmática de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir):

Medicamentos que são indutores fortes da gpP ou indutores fortes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 (como, por exemplo, rifampicina, rifabutina, Erva-de-São-João, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem diminuir as concentrações plasmáticas de sofosbuvir/velpatasvir e/ou voxilaprevir, levando à redução do efeito terapêutico de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir). (13)

Os medicamentos que são indutores moderados da gpP ou indutores moderados do CYP (tais como, oxcarbazepina, rifapentina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir as concentrações plasmáticas do sofosbuvir/velpatasvir e/ou voxilaprevir, levando à redução do efeito terapêutico de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir). (13)

Medicamentos que podem aumentar a exposição plasmática de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir):

A coadministração com medicamentos que inibem a gpP ou a BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas de sofosbuvir/velpatasvir ou voxilaprevir. Medicamentos que inibem o OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 podem aumentar as concentrações plasmáticas de velpatasvir ou voxilaprevir. Não é recomendada a utilização de inibidores fortes do OATP1B (por exemplo, ciclosporina) com Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir). (13)

Interações farmacodinâmicas

Pacientes tratados com antagonistas da vitamina K:

Dado que a função hepática pode ser alterada durante o tratamento com Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), é recomendada uma monitorização atenta dos valores da razão normalizada internacional. (13)

Impacto do tratamento com DAAs nos medicamentos metabolizados pelo fígado:

A farmacocinética dos medicamentos que são metabolizados pelo fígado pode ser afetada por alterações na função hepática durante o tratamento com DAAs, relacionadas com a depuração do VHC. (13)

Pacientes tratados com medicamentos contendo etinilestradiol:

A utilização concomitante com medicamentos contendo etinilestradiol pode aumentar os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e, portanto, é contraindicada. (13)

Contraindicações:

A utilização concomitante de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) com medicamentos que são indutores fortes da gpP e/ou indutores fortes do citocromo P450 como, por exemplo, rifampicina, rifabutina, *Hypericum perforatum*, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína não são indicadas. (13)

Além disso, a utilização concomitante com rosuvastatina ou etexilato de dabigatrana também é contraindicada, assim como a administração junto a medicamentos contendo etinilestradiol, tais como contraceptivos orais combinados ou anéis vaginais contraceptivos. (13)

3.6 Preço do medicamento

O preço proposto para incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é de R\$ 334,27 por comprimido (R\$ 9.359,56 por caixa de 28 comprimidos), valor que representa um desconto de 76,74% em relação ao PMVG 18%, de R\$ 1.436,96 por comprimido.

3.7 Posicionamento do medicamento no mercado atual

O *guideline* da EASL publicado em 2020, recomenda o uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas para pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) que falharam após um regime contendo DAA (inibidor de protease e/ou inibidor NS5A). (6)

Segundo o *guideline* da AASLD publicado em 2021 há recomendação para o uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas, independente do genótipo, para pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada, que falharam ao tratamento com DAAs, com ou sem inibidores da NS5A e inibidores de protease. (7)

4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Atualmente, o retratamento de pacientes infectados pelo VHC (genótipos 1 a 6), previamente tratados com DAAs, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), é realizado com a associação de glecaprevir e pibrentasvir com ou sem ribavirina por 16 semanas, de acordo com o Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS, o qual atualiza o PCDT publicado em 2019. (2,11) As características do tratamento estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1. Fármacos recomendados pelo Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS para o retratamento de pacientes infectados pelo VHC (genótipos 1 a 6) sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A). Ministérios da Saúde, 2022. (11)

Fármaco	Classe	Via	Contraindicações
Glecaprevir/pibrentasvir (37)	Inibidor de protease NS3/4A e inibidor de NS5A	Oral	Insuficiência hepática moderada e severa; Coinfecção pelo vírus da hepatite B.
Ribavirina (40)	Análogo sintético da guanosina	Oral	Gravidez

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes adultos com infecção crônica pelo VHC sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), que tenham sido previamente tratados com DAAs
I – Intervenção	Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)
C – Comparação	Glecaprevir/pibrentasvir (+/- ribavirina)
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

VHC: vírus da hepatite C

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

5.1.1 Intervenção

Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).

5.1.2 População

Pacientes adultos com infecção crônica pelo VHC sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), para todos os genótipos (1 a 6) que tenham sido previamente tratados com DAAs com um regime contendo ou não um inibidor de NS5A.

5.1.3 Comparação

Glecaprevir/pibrentasvir (+/- ribavirina), conforme descrito na Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS. (11)

5.2 Estratégia de Busca

5.2.1 Fontes de dados

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (41) As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2022 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e EMBASE (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

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

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

Resultados: 81 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Hepatitis C"[Mesh] OR "Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis" OR "Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis" OR "PT-NANBH" OR "Hepatitis C") AND ("sofosbuvir velpatasvir voxilaprevir drug combination" [Supplementary Concept] OR "sofosbuvir - velpatasvir - voxilaprevir" OR "sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir" OR "Vosevi" OR "sofosbuvir velpatasvir voxilaprevir drug combination")) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost).mp.) OR ((economic or pharmacoeconomic or price or pricing).tw.)))

Resultados: 4 títulos.

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 1 título.

▪ **ESTRATÉGIA 2 – BUSCA ECONÔMICA**

("Hepatitis C" OR "Hepatitis C" OR "Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis" OR "viral hepatitis C" OR "Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis") AND ("Sofosbuvir" AND "velpatasvir" AND "voxilaprevir" OR "vosevi") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR

Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 1 título.

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir)

Resultado: 1 título.

COCHRANE (revisões sistemáticas da Cochrane)

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

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

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

#3 #1 OR #2

#4 vosevi OR "Sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir"

#5 #3 AND #4

Resultados: 0 títulos (revisões completas).

EMBASE

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

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

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

Resultados: 530 títulos.

▪ ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA

('hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c' OR 'hepatitis c virus infection' OR 'parenterally transmitted non a non b hepatitis') AND (('sofosbuvir'/exp OR '2 [[5 (2, 4 dioxo 3, 4 dihydro 2h pyrimidin 1 yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methyltetrahydrofuran 2 ylmethoxy] phenoxyphosphorylamino] propionic acid isopropyl ester' OR '2 [[5 (2, 4 dioxo 3, 4 dihydropyrimidin 1 (2h) yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methyltetrahydrofuran 2 ylmethoxy] phenoxyphosphorylamino] propionic acid 1 methylethyl ester' OR 'gs 461203' OR 'gs 7977' OR 'gs461203' OR 'gs7977' OR 'hepcinat' OR 'hepcvir' OR 'isopropyl 2 [[5 (2, 4 dioxo 3, 4 dihydropyrimidin 1 (2h) yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methyltetrahydrofuran 2 yl] methoxy] (phenoxy) phosphorylaminopropanoate' OR 'n (2' deoxy 2' fluoro 2' methyl p phenyl 5' uridylyl) alanine 1 methylethyl ester' OR 'n (2' deoxy 2' fluoro 2' methyl p phenyl 5' uridylyl) alanine isopropyl ester' OR 'n [[5 (3, 4 dihydro 2, 4 dioxo 1 (2h) pyrimidinyl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methyl 2 oxolanyl] methoxy] phenoxyphosphorylalanine isopropyl ester' OR 'propan 2 yl 2 [[[5 (2, 4 dioxopyrimidin 1 yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methylloxolan 2 yl] methoxy phenoxyphosphoryl] amino] propanoate' OR 'propan 2 yl n [[5 (2, 4 dioxo 3, 4 dihydropyrimidin 1 (2h) yl) 4 fluoro 3 hydroxy 4 methylloxolan 2 yl] methoxy] phenoxyphosphorylalaninate' OR 'psi 7851' OR 'psi 7976' OR 'psi 7977' OR 'psi7851' OR 'psi7976' OR 'psi7977' OR 'sofosbuvir' OR 'sovaldi' OR 'sovihep') AND ('velpatasvir'/exp OR '[1 [2 [9 [2 [1 [2 [(methoxycarbonyl) amino] 2 phenylacetyl] 4 (methoxymethyl) 2 pyrrolidinyl] 1h imidazol 4 yl] 1, 11 dihydro [2] benzopyrano [3', 4':6, 7] naphtho [1, 2 d] imidazol 2 yl] 5 methyl 1 pyrrolidinyl] 3 methyl 1 oxo 2 butyl] carbamic acid methyl ester' OR 'gs 5816' OR 'gs5816' OR 'methyl [1 [2 [9 [2 [1 [2 [(methoxycarbonyl) amino] 2 phenylacetyl] 4 (methoxymethyl) pyrrolidin 2 yl] 1h imidazol 4 yl] 1, 11 dihydro [2] benzopyrano [4', 3':6, 7] naphtho [1, 2 d] imidazol 2 yl] 5 methylpyrrolidin 1 yl] 3 methyl 1 oxobutan 2 yl] carbamate' OR 'n [2 [2 [4 [1, 11 dihydro 2 [1 [2 [(methoxycarbonyl) amino] 3 methyl 1 oxobutyl] 5 methyl 2 pyrrolidinyl] [2] benzopyrano [4', 3':6, 7] naphth [1, 2 d] imidazol 9 yl] 1h imidazol 2 yl] 4 (methoxymethyl) 1 pyrrolidinyl] 2 oxo 1 phenylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'velpatasvir') AND ('voxilaprevir'/exp OR '5 tert butyl n [2 (difluoromethyl) 1 [(1 methylcyclopropanesulfonyl) carbamoyl] cyclopropyl] 9 ethyl 18, 18 difluoro 14 methoxy 3, 6 dioxo 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a tetradecahydro 8h 7, 10 methanocyclopropa [18, 19] [1, 10, 3, 6] dioxadiazacyclononadecino [11, 12 b] quinoxaline 8 carboxamide' OR '5 tert butyl n [2

(difluoromethyl) 1 [(1 methylcyclopropylsulfonyl) carbamoyl] cyclopropyl] 9 ethyl 18, 18 difluoro 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a tetradecahydro 14 methoxy 3, 6 dioxo 8h 7, 10 methanocyclopropa [18, 19] [1, 10, 3, 6] dioxadiazacyclononadecino [11, 12 b] quinoxaline 8 carboxamide' OR '5 tert butyl n [2 (difluoromethyl) 1 [(1 methylcyclopropylsulfonyl) carbamoyl] cyclopropyl] 9 ethyl 18, 18 difluoro 14 methoxy 3, 6 dioxo 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a tetradecahydro 8h 7, 10 methanocyclopropa [18, 19] [1, 10, 3, 6] dioxadiazacyclononadecino [11, 12 b] quinoxaline 8 carboxamide' OR 'gs 9857' OR 'gs9857' OR 'n [2 (difluoromethyl) 1 [[(1 methylcyclopropylsulfonyl) amino] carbonyl] cyclopropyl] 5 (1, 1 dimethylethyl) 9 ethyl 18, 18 difluoro 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a tetradecahydro 14 methoxy 3, 6 dioxo 8h 7, 10 methanocyclopropa [18, 19] [1, 10, 3, 6] dioxadiazacyclononadecino [11, 12 b] quinoxaline 8 carboxamide' OR 'voxilaprevir') OR 'sofosbuvir plus velpatasvir plus voxilaprevir'/exp OR 'sofosbuvir plus velpatasvir plus voxilaprevir' OR 'sofosbuvir plus voxilaprevir plus velpatasvir' OR 'sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir' OR 'sofosbuvir/voxilaprevir/velpatasvir' OR 'velpatasvir plus sofosbuvir plus voxilaprevir' OR 'velpatasvir plus voxilaprevir plus sofosbuvir' OR 'velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir' OR 'velpatasvir/voxilaprevir/sofosbuvir' OR 'vosevi' OR 'voxilaprevir plus sofosbuvir plus velpatasvir' OR 'voxilaprevir plus velpatasvir plus sofosbuvir' OR 'voxilaprevir/sofosbuvir/velpatasvir' OR 'voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir') AND ('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics')

Resultados: 96 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs);
- Envolvendo pacientes adultos com HCC com genótipos 1 a 6 em uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, tratados previamente com regimes contendo DAAs com ou sem inibidor de NS5A;
- Em comparação direta ou indireta com glecaprevir/pibrentasvir (associado ou não a ribavirina).

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos clínicos de fase 1 e fase 2, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (42), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (43)

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (42), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 613 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 8 citações para leitura na íntegra. Destas, três citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2; Tabela 4).

O resumo das principais características e resultados estão demonstrados na Tabela 10.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 4. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Bourliere <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2017	(44)
Bourliere <i>et al.</i>	<i>The Lancet Gastroenterology and Hepatology</i>	2018	(45)
Younossi <i>et al.</i>	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>	2017	(46)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Estudos POLARIS-1 e POLARIS-4

O programa de desenvolvimento clínico de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir inclui os estudos POLARIS (estudos de fase III). (44) De acordo com as publicações, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir é avaliado em oito semanas de tratamento para pacientes naïve (47) e em 12 semanas para pacientes de todos os genótipos previamente tratados com DAAs (população de interesse desta revisão – estudo POLARIS- 1 e POLARIS-4). (44)

O estudo POLARIS-1 teve como comparador o placebo visto que à época de início do estudo (recrutamento de pacientes em 2015) não havia opções de retratamento aprovadas para pacientes com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) que receberam anteriormente um regime contendo um inibidor de NS5A. (44) Já o estudo POLARIS-4 teve como comparador sofosbuvir/velpatasvir (recrutamento de pacientes iniciado em 2016), uma vez que, nesta época, a recomendação das principais associações médicas internacionais para estudo do fígado (EASL e AASLD) era utilizar um regime de resgate contendo um mecanismo de ação diferente do inicial, associado ao sofosbuvir, por sua alta barreira genética. Desta forma, ao invés de utilizar um braço placebo, o estudo POLARIS-4, que incluiu pacientes que haviam falhado a regimes contendo um inibidor de protease, utilizou como braço comparador da terapia tripla a combinação do inibidor da NS5A velpatasvir associado ao sofosbuvir.

Assim, nota-se que a comparação *versus* glecaprevir/pibrentasvir (+/- ribavirina), tratamento atualmente recomendado para pacientes adultos com infecção crônica pelo VHC sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A) e que tenham sido previamente tratados com DAAs, conforme descrito na Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS (11), não foi possível de ser realizada dado o contexto de tratamento da HCC no momento do desenvolvimento dos estudos POLARIS.

Bourlière 2017

Bourlière *et al.*, 2017 (44), desenvolveram dois ECRs (POLARIS-1 e POLARIS-4), de fase III e multicêntricos, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir em pacientes com HCC com qualquer genótipo do vírus,

incluindo pacientes com cirrose compensada, que já haviam recebido tratamento prévio com DAAs.

No estudo POLARIS-1 (ECR, duplo-cego e controlado por placebo), de novembro de 2015 a maio de 2016, pacientes com infecção pelos genótipos 1 a 6 do VHC, sem ou com cirrose compensada, que haviam recebido anteriormente um regime contendo um inibidor de NS5A foram randomizados (1:1) para receber sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou placebo uma vez ao dia, por 12 semanas (Tabela 5). Dos pacientes incluídos no estudo POLARIS-1, 41% e 32% dos pacientes receberam um inibidor de NS5A, associado a um inibidor de NS3 com ou sem inibidor de NS5B, do grupo placebo e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, respectivamente, enquanto 53% e 61% receberam um inibidor de NS5A associado a um inibidor de NS5B e 6% e 7% receberam apenas um inibidor de NS5A.

Tabela 5. Características genotípicas dos pacientes incluídos em POLARIS-1. Bourlière, 2017.
(44)

Genótipo do VHC, n° (%)	POLARIS -1	
	Placebo	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
1	150 (99)	150 (57)
1a	117 (77)	101 (38)
1b	31 (20)	45 (17)
Outros	2 (1)	4 (2)
2	0	5 (2)
3	0	78 (30)
4	0	22 (8)
5	0	1 (<1)
6	2 (1)	6 (2)
Não definido	0	1 (<1)

VHC: vírus da hepatite C.

Já no estudo POLARIS-4 (ECR aberto), de janeiro a maio de 2016, pacientes com infecção pelo genótipo 1, 2 ou 3 do VHC que haviam recebido anteriormente um tratamento de DAA, que não continha um inibidor de NS5A, foram randomizados (1:1) para receber sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas. Outros 19 pacientes com infecção pelo genótipo 4 do VHC foram incluídos no grupo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, conforme Tabela 6. Dos pacientes incluídos no estudo POLARIS-4, 25% e 25% receberam um inibidor de NS5B, associado a um inibidor de NS3, nos grupos sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e sofosbuvir/velpatasvir, respectivamente, enquanto 74% e 72% receberam um inibidor de NS5B e 1% e 2% receberam apenas um inibidor de NS3.

Tabela 6. Características genotípicas dos pacientes incluídos em POLARIS-4. Bourlière, 2017.
(44)

Genótipo do VHC, n° (%)	POLARIS -4	
	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	sofosbuvir/velpatasvir
1	78 (43)	66 (44)
1a	54 (30)	44 (29)
1b	24 (13)	22 (15)
Outros	0	0
2	31 (17)	33 (22)
3	54 (30)	52 (34)
4	19 (10)	0
5	0	0
6	0	0
Não definido	0	0

VHC: vírus da hepatite C.

Além destes critérios de inclusão, para os dois estudos, os pacientes deveriam apresentar falha virológica após concluir o tratamento anterior por, pelo menos, 4 semanas. Pacientes que interromperam o tratamento prévio devido a EAs ou que apresentaram falha virológica por não adesão ao tratamento não foram incluídos. Em relação às avaliações de triagem, estas incluíram

a quantificação do nível sérico de RNA do VHC, genotipagem de IL28B e testes clínicos e laboratoriais.

Em ambos os estudos, o desfecho primário de eficácia foi a RVS, definida como um nível sérico de RNA-VHC inferior a 15 UI/ml, coletado 12 semanas (RVS12) após o final do tratamento em pacientes que foram incluídos e receberam pelo menos uma dose do medicamento ou placebo. Os pacientes cujos níveis de RNA-VHC não foram avaliados 12 semanas após o tratamento por qualquer motivo foram classificados como não tendo uma RVS, com exceção daqueles que tinham nível de RNA-VHC menor que 15 UI/ml, antes e após a semana 12 pós-tratamento, logo uma RVS na semana 12 após o tratamento foi imputada a esses pacientes. Adicionalmente, o desfecho de segurança foi a proporção de pacientes que pararam de receber o tratamento ou o placebo prematuramente devido a EAs.

Os desfechos secundários de eficácia foram a porcentagem de pacientes com nível de RNA-VHC menor que 15 UI/ml, em 4 e 24 semanas após o final do tratamento, entre outros.

Foram incluídos 415 pacientes com HCC no estudo POLARIS-1, dos quais 300 possuíam o genótipo 1 do VHC e foram randomizados para receber sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (n=150) ou placebo (n=150). Os demais 114 pacientes que não possuíam genótipo 1 do VHC foram alocados no primeiro grupo, sendo que um paciente com genótipo 4 do VHC não recebeu tratamento. No estudo POLARIS-4, foram incluídos 333 pacientes com HCC, 182 alocados para receber sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e 151 para sofosbuvir/velpatasvir. Em cada um dos três grupos de tratamento, a porcentagem de pacientes com cirrose compensada foi de 46%.

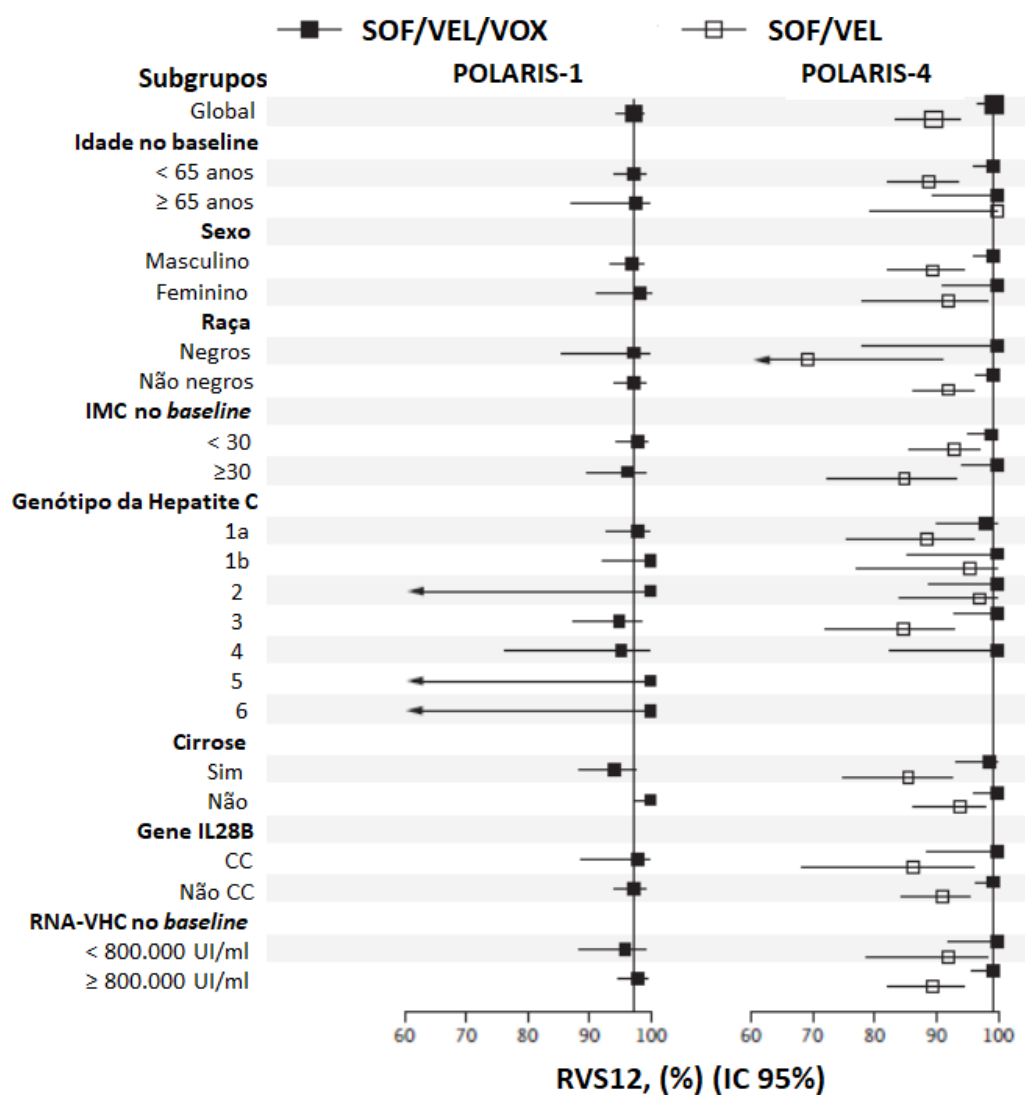
Em ambos os ensaios, a análise de eficácia primária foi projetada para testar a superioridade da taxa de RVS alcançada entre pacientes que recebem sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou sofosbuvir/velpatasvir com uma meta de desempenho de 85%, levando em consideração um nível de significância de 0,05 para o POLARIS-1 e de 0,025 para o POLARIS-4.

Entre os pacientes que haviam sido tratados anteriormente com regime contendo um inibidor da NS5A no estudo POLARIS-1, a taxa global de RVS no grupo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir foi de 96% (IC95%: 93 a 98), estatisticamente significativa quando comparada à meta de desempenho pré-especificada de 85% ($p < 0,001$) (Figura 3; Tabela 7), no entanto, 10 pacientes não obtiveram RVS, assim como todos os pacientes do grupo placebo.

Adicionalmente, dos 253 pacientes com RVS na semana 12 após o tratamento, 249 retornaram na semana 24 após o tratamento, e todos esses obtiveram RVS.

No estudo POLARIS-4, entre os pacientes que haviam sido tratados anteriormente com um DAA, sem ser um inibidor de NS5A, a taxa global de RVS foi de 98% (IC 95%: 95 a 99) entre os que receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, estatisticamente significativa quando comparada à meta de desempenho pré-especificada de 85% ($p<0,001$), e de 90% (IC95%: 84 a 94) para os que receberam apenas sofosbuvir/velpatasvir. A RVS do grupo sofosbuvir/velpatasvir não apresentou melhora estatisticamente significativa quando comparada à meta de desempenho pré-especificada de 85% ($p=0,09$) (Figura 3;Tabela 7).

Dos 178 pacientes do grupo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e dos 136 pacientes do grupo sofosbuvir/velpatasvir que apresentaram RVS na semana 12 após o tratamento, um total de 173 e 133 pacientes, respectivamente, retornaram para avaliação na semana 24 pós-tratamento e todos esses apresentaram RVS.



SOF: sofosbuvir, VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir; IMC: índice de massa corporal; CC: genótipo; RNA-VHC: RNA do vírus da hepatite C; RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o fim do tratamento; IC: intervalo de confiança.

Figura 3. Taxas de RVS de acordo com subgrupos. Bourlière, 2017. (44)

Tabela 7. Taxas de resposta durante e após o período de tratamento. Bourlière, 2017. (44)

Tipo de resposta	de	POLARIS-1 [#]	POLARIS-4	
		sofosbuvir/velpatasvir/voxila previr (n=263)	sofosbuvir/velpatasvir/voxila previr (n=182)	sofosbuvir/velpata svir (n=151)
Nº de pacientes/Nº total (%)				
Nível RNA-VHC < 15 UI/ml				
Durante o tratamento				
Semana 2		149/263 (57)	114/182 (63)	85/151 (56)
Semana 4		243/262 (93)	161/182 (88)	137/151 (91)
Semana 8		262/262 (100)	182/182 (100)	149/151 (99)
Semana 12		260/261 (100)	180/182 (99)	149/150 (99)
Após o fim do tratamento				
Semana 4		257/263 (98)	179/182 (98)	138/151 (91)
Semana 12 ^{\$}				
Qualquer genótipo		253/263 (96)	178/182 (98)	136/151 (90)
Genótipo 1a		97/101 (96)	53/54 (98)	39/44 (89)
Genótipo 1b		45/45 (100)	23/24 (96)	21/22 (95)
Outro genótipo 1		4/4 (100)	0	0
Genótipo 2		5/5 (100)	31/31 (100)	32/33 (97)
Genótipo 3		74/78 (95)	52/54 (96)	44/52 (85)
Genótipo 4		20/22 (91)	19/19 (100)	0
Genótipo 5		1/1 (100)	0	0
Genótipo 6		6/6 (100)	0	0
Desconhecido		1/1 (100)	0	0
Breakthrough virológico*		1/263 (<1)	0	1/151 (1)
Recidiva após o fim do tratamento				
Perda de acompanhamento	do	6/261 (2)	1/182 (1)	14/150 (9)
Perda de acompanhamento				
acompanhamento		1/263 (<1)	2/182 (1)	0

Retirada do consentimento	2/263 (1)	0	0
Morte	0	1/182 (1)	0

Nenhum paciente do grupo placebo obteve RVS. [§] Esta medida indica a RVS (nível sérico de RNA-VHC inferior a 15 UI/ml). * Positivização do RNA-VHC durante o tratamento.

RNA-VHC: RNA do vírus da hepatite C.

No estudo POLARIS-1, um paciente que recebeu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir interrompeu o tratamento prematuramente devido a um EA que não foi associado ao medicamento em investigação (angioedema por Ramipril). Três pacientes que receberam placebo também interromperam o tratamento devido a EAs. No estudo POLARIS-4, um paciente que recebeu sofosbuvir/velpatasvir interrompeu o tratamento do estudo por piora da cefaleia. No entanto, nenhum paciente que recebeu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir interrompeu o tratamento prematuramente devido a EAs.

Os desfechos de segurança estão apresentados na Tabela 8, e, de forma resumida, no estudo POLARIS-1, 70% e 78% dos pacientes que receberam placebo e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, respectivamente, apresentaram EAs. Já no estudo POLARIS-4, 77% e 74% dos pacientes tratados com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e sofosbuvir/velpatasvir apresentaram EAs, respectivamente. Ainda, os EAs mais comuns foram cefaleia, fadiga, diarreia e náusea, e, nos grupos de tratamento ativo, em ambos os estudos, a porcentagem de pacientes que interromperam o tratamento devido a EAs foi de 1% ou menos.

Ocorreram sete EAs graves em 5 pacientes (2%) que receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no POLARIS-1. No grupo placebo, sete pacientes apresentaram um EA grave cada. No POLARIS-4, quatro pacientes (2%) no grupo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e 4 pacientes (3%) no sofosbuvir/velpatasvir desenvolveram um EA grave cada (Tabela 8).

Em conclusão, o tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, administrado por 12 semanas, proporcionou altas taxas de RVS entre os pacientes de diferentes genótipos do VHC nos quais o tratamento com um regime com DAA havia falhado anteriormente.

Tabela 8. EAs e interrupções dos tratamentos. Bourlière, 2017. (44)

Evento	POLARIS-1		POLARIS-4	
	Placebo (n=152)	SOF/VEL/VOX (n=263)	SOF/VEL/VOX (n=182)	SOF/VEL (n=151)
Nº de pacientes (%)				
Qualquer EA	107 (70)	206 (78)	140 (77)	111 (74)
Descontinuação do tratamento por EA	3 (2)	1 (<1)	0	1 (1)
EA grave	7 (5)	5 (2)	4 (2)	4 (3)
Morte	0	0	1 (1)	0
EAs ≥ 5% dos pacientes em qualquer grupo				
Cefaleia	26 (17)	66 (25)	50 (27)	43 (28)
Fadiga	30 (20)	56 (21)	43 (24)	43 (28)
Diarreia	19 (12)	47 (18)	36 (20)	7 (5)
Náusea	12 (8)	37 (14)	22 (12)	12 (8)
Astenia	9 (6)	20 (8)	10 (5)	9 (6)
Insônia	8 (5)	19 (7)	12 (7)	3 (2)
Tonturas	14 (9)	11 (4)	9 (5)	2 (1)
Dor nas costas	8 (5)	11 (4)	12 (7)	8 (5)
Artralgia	8 (5)	8 (3)	9 (5)	4 (3)
Dor abdominal	3 (2)	7 (3)	3 (2)	9 (6)
Irritabilidade	4 (3)	7 (3)	4 (2)	8 (5)

EAs: eventos adversos; SOF: sofosbuvir, VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir; RNA-VHC: RNA do vírus da hepatite C.

Bourlière 2018

Bourlière *et al.*, 2018 (45), conduziram um estudo de extensão do estudo POLARIS 1 com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir em pacientes que foram inicialmente designados para o tratamento com placebo.

Esta subanálise de tratamento diferido, aberto e multicêntrico incluiu pacientes que receberam placebo no estudo primário e que não desenvolveram nova doença clinicamente significativa na avaliação da semana 4 pós-tratamento. Os participantes receberam um comprimido combinado de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir uma vez ao dia, por 12 semanas.

O desfecho primário da eficácia foi a obtenção de RVS a 12 semanas após o final do tratamento. Adicionalmente, o desfecho primário de segurança foi a proporção de pacientes que interromperam o tratamento devido a EAs.

De março a outubro de 2016, 152 pacientes receberam placebo no estudo primário e foram potencialmente elegíveis para participação na subanálise. Destes, 147 completaram o tratamento e 143 (97%; IC 95%: 93 a 99) alcançaram RVS12. Ainda, quatro pacientes (3%) desenvolveram recidiva virológica, todos com genótipo 1a do VHC e um também com cirrose compensada.

Quanto aos desfechos de segurança, os EAs mais comuns foram fadiga (31 [21%]), cefaleia (29 [20%]), diarreia (28 [19%]) e náusea (21 [14%]), e não ocorreram mortes, interrupções do tratamento ou EAs graves relacionados ao tratamento.

Em conclusão, corroborando com os resultados do estudo primário de fase III (44), o tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas foi seguro, bem tolerado e eficaz em pacientes com infecção crônica pelo VHC que apresentaram falha anterior no tratamento com inibidor NS5A.

Patient-reported outcomes (PRO)

Younossi 2017

Younossi *et al.*, 2017 (46), conduziram uma análise para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com HCC em tratamento com Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou sofosbuvir/velpatasvir que haviam falhado ao tratamento com DAAs previamente.

Os dados foram coletados de 748 pacientes que participaram dos estudos POLARIS 1 e POLARIS-4. (44) O tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir foi administrado a 445 pacientes, o de sofosbuvir/velpatasvir a 151 pacientes e o placebo a 152 pacientes. Todos preencheram os questionários *The Short Form (36) Health Survey (SF-36)*, *Functional Assessment of Chronic*

Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), *Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV)* e *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem (WPAI:SHP)* no *baseline*, durante o tratamento e pelo período de *follow-up*.

Os pacientes incluídos na análise foram tratados anteriormente com DAA para qualquer genótipo do VHC, no entanto, nestas análises, 59% dos pacientes possuíam genótipo 1 de VHC e 43% apresentavam cirrose compensada.

Após o início do tratamento (semana 4), houve melhora moderada nos desfechos para pacientes recebendo tratamento ativo ($p < 0,05$ para saúde geral, funcionamento social e saúde mental do SF-36, bem-estar emocional do FACIT-F e todos, exceto um domínio do CLDQ-HCV), sendo a magnitude média de melhora de +1,6 a +7,7 pontos, levando em consideração uma escala de 0 a 100; o único decréscimo estatisticamente significativo foi no absenteísmo de WPAI:SHP no grupo que recebeu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (em média, -2,7 pontos; $p = 0,0017$). Por outro lado, não houve melhora nos desfechos observada no grupo placebo.

Todos os aumentos nos escores dos desfechos foram mantidos ou aumentados após o término do tratamento, sendo um aumento de até 11,1 pontos em 12 semanas após o tratamento e um aumento de até 16,6 pontos em 24 semanas após o término do tratamento ($p < 0,05$ para todos, exceto 2, sendo eles bem-estar social do FACIT-F e absenteísmo do WPAI:PCH). Além disso, não houve diferenças nos desfechos entre o grupo sofosbuvir/velpatasvir *versus* sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (todos $p > 0,05$).

Em conclusão, a partir da avaliação de desfechos reportados pelos pacientes, a qualidade de vida daqueles com VHC de qualquer genótipo melhorou após tratamento com sofosbuvir/velpatasvir com ou sem voxilaprevir quando comparada ao placebo, em pacientes que haviam recebido tratamento prévio com DAA.

5.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme indicado na Tabela 9. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no anexo 6.

Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
----------	---------------

RVS12	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 4 semanas	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 24 semanas	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o fim do tratamento; RNA-VHC: RNA do vírus da hepatite C;
RVS4: resposta virológica sustentada 4 semanas após o fim do tratamento.

5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Bourlière, 2017; Bourlière 2018; Younossi 2017a (44–46,48)
País onde o estudo foi realizado	Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia, Austrália, França, Alemanha e Reino Unido.
Desenho	ECR fase III, multicêntricos (POLARIS-1 - ECR duplo cego e controlado por placebo; POLARIS-4-ECR aberto).
População	Pacientes com HCC com qualquer genótipo do vírus, incluindo pacientes com cirrose compensada, que já haviam recebido tratamento prévio com DAAs.
Intervenção e Comparadores	POLARIS-1: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir vs. placebo uma vez ao dia, por 12 semanas; POLARIS-4: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir vs. sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas.
Desfechos	Primário: RVS12 Secundários: porcentagem de pacientes com nível de RNA-VHC menor que 15 UI/ml, em 4 e 24 semanas após o final do tratamento; Variações no RNA-VHC em relação ao <i>baseline</i> (POLARIS 4), qualidade de vida reportada pelo paciente e segurança.
Resultados	<u>Desfechos de eficácia:</u> POLARIS-1: taxa global de RVS no grupo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir foi de 96% (IC95%: 93 a 98) na semana 12; na semana 4 pós-tratamento, 257 de 263 apresentaram RVS e na semana 24 pós-tratamento, 249 de 253 pacientes mantiveram a RVS. Subanálise POLARIS 1 (Bourlière, 2018 [42]): De 147 pacientes que completaram o tratamento, 143 (97%; IC 95%: 93 a 99) alcançaram RVS12. POLARIS-4: taxa global de RVS foi de 98% (IC 95%: 95 a 99) entre os que receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir vs. 90% (IC95%: 84 a 94) para os que receberam apenas sofosbuvir/velpatasvir na semana 12; na semana 4 pós tratamento, 179 de 182 pacientes no grupo experimental e 138 de 151 pacientes

Autor, data	Bourlière, 2017; Bourlière 2018; Younossi 2017a (44–46,48)
	no grupo sofosbuvir/velpatasvir apresentavam RVS; na semana 24 pós tratamento, dos 178 pacientes do grupo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e 136 do grupo sofosbuvir/velpatasvir, 173 e 133, respectivamente, apresentaram RVS. <u>Qualidade de vida:</u> Melhora moderada a partir da 4ª semana de tratamento para pacientes recebendo tratamento ativo ($p < 0,05$ para saúde geral, funcionamento social e saúde mental do SF-36, bem-estar emocional do FACIT-F e todos, exceto um domínio do CLDQ-HCV; com magnitude média de melhora de +1,6 a +7,7 pontos); o único decréscimo estatisticamente significativo foi no componente de absenteísmo de WPAI:SHP no grupo que recebeu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (em média, -2,7 pontos; $p = 0,0017$). Por outro lado, não houve melhora nos desfechos observada no grupo placebo. Esses resultados foram mantidos ou aumentados após o término do tratamento, sendo um aumento de até 11,1 pontos em 12 semanas pós-tratamento e um aumento de até 16,6 pontos em 24 semanas pós término do tratamento. <u>Segurança:</u> POLARIS-1: 70% e 78% dos pacientes que receberam placebo e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, respectivamente, apresentaram EAs. POLARIS-4: 77% e 74% dos pacientes tratados com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e sofosbuvir/velpatasvir apresentaram EAs, respectivamente. Os EAs mais comuns foram cefaleia, fadiga, diarreia e náusea, e, nos grupos de tratamento ativo, em ambos os estudos, a porcentagem de pacientes que interromperam o tratamento devido a EAs foi de 1% ou menos.
Limitações	Pequeno tamanho amostral para algumas subpopulações como pacientes com genótipo 3 do VHC e pacientes que tenham apresentado falha ao tratamento prévio com DAAs.

HCC: hepatite C crônica; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir; DAAs: medicamentos antivirais de ação direta; RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o fim do tratamento; IC: intervalo de confiança

5.6 Outras evidências

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com os desenhos de estudo determinados na pergunta PICO (exemplo: estudos observacionais). Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Belperio 2019

Belperio *et al.*, 2019 (49), avaliaram através de um estudo observacional retrospectivo a eficácia de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas em pacientes previamente tratados com DAA com genótipos 1 a 4 do VHC.

Neste estudo foram analisados retrospectivamente 573 pacientes previamente tratados com DAAs e iniciando tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Destes, 490 apresentavam genótipo 1, 20 genótipo 2, 51 genótipo 3 e 12 genótipo 4. Além disso, as porcentagens de pacientes com cirrose foram de 32,7%, 30,0%, 49,0% e 58,3%; e que haviam recebido tratamento anterior com NS5A foram de 100,0%, 95,0%, 90,2% e 100,0%, bem como aqueles que receberam previamente tratamento com sofosbuvir/velpatasvir foram de 19 (3,9%), 15 (75,0%), 14 (27,5%) e 1 (8,3%), para os genótipos 1-4, respectivamente.

Para a população geral (n=551), as taxas de RVS (incluindo pacientes que não completaram as 12 semanas de tratamento) foram de 90,7% (429/473), 90,0% (18/20), 91,3% (42/46) e 100,0% (12/12) para os genótipos 1-4, respectivamente. Para pacientes que foram previamente tratados com NS5A, as taxas de RVS12 foram de 95,1% (409/430), 88,9% (16/18), 92,5% (37/40) e 100,0% (12/12) para os genótipos 1-4, respectivamente. As taxas de RVS12 em pacientes com genótipo 1, 2 e 3 e que haviam recebido tratamento anterior de sofosbuvir/velpatasvir foram de 78,9% (15/19), 86,7% (13/15) e 84,6% (11/13), respectivamente. Para os pacientes com genótipo 1-4 que completaram 12 semanas de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, as taxas gerais de RVS12 foram 95,1% (409/430), 89,5% (17/19), 93,3% (42/45) e 100% (12/12).

Dos pacientes que receberam a terapia contendo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 8,0% (n=46) descontinuaram o tratamento antes de 12 semanas e, entre eles, quase todos pacientes apresentavam genótipo 1 do VHC (43/46).

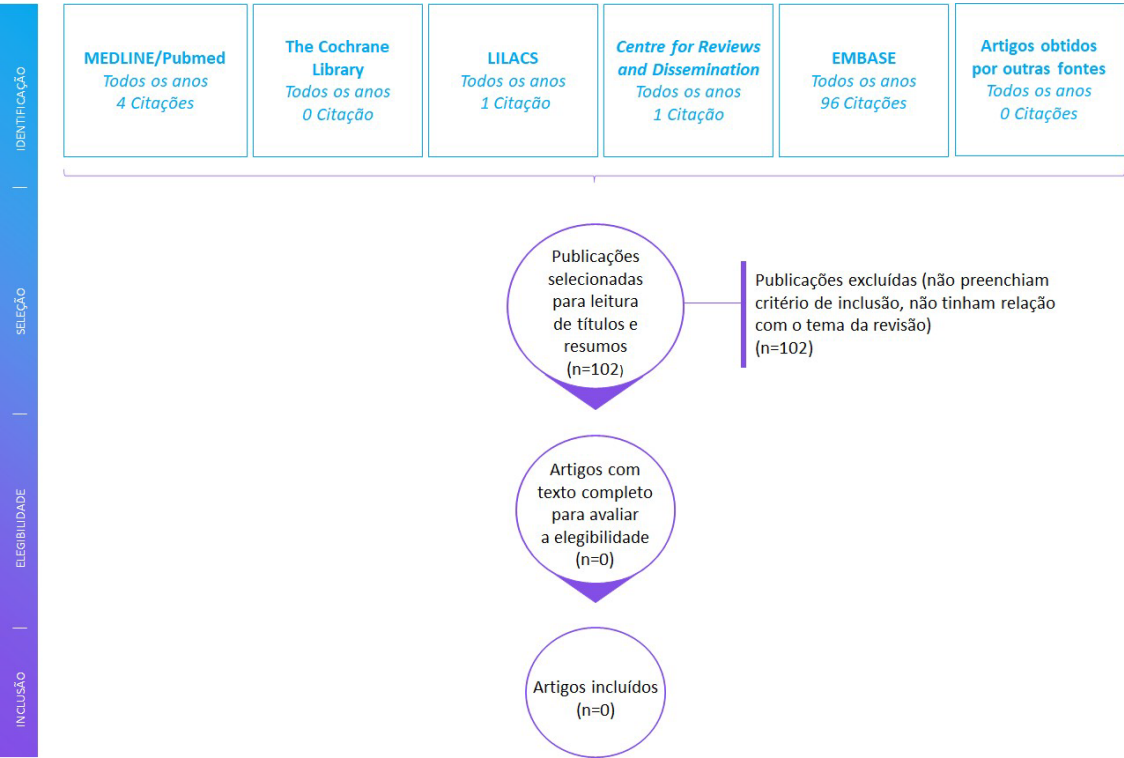
Os autores concluíram que as taxas de RVS de pacientes que receberam tratamento contendo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e que haviam sido previamente tratados com DAAs foram altas em todos os 4 genótipos do VHC. Além disso, os pacientes com genótipo 1 que tinham

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

experiência anterior com os regimes NS5A mais comumente prescritos alcançaram taxas de RVS semelhantes quando retratados com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Para os genótipos 1, 2 e 3, os pacientes com experiência anterior de sofosbuvir/velpatasvir apresentaram taxas de RVS mais baixas.

5.7 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 102 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores não selecionaram qualquer evidência que atendesse aos critérios de elegibilidade. (Figura 4).



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Objetivo

O objetivo dessa análise foi avaliar a relação de custo-minimização de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) no tratamento da Hepatite C crônica em pacientes sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidores de NS5A, sob a perspectiva do SUS.

6.2 População alvo

Pacientes adultos com Hepatite C crônica, sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidores de NS5A.

6.3 Horizonte de tempo

Como os tratamentos para a Hepatite C possuem um tempo de tratamento determinado, foi considerado na análise de custo-minimização o tempo recomendado do uso de cada medicamento para o completo tratamento dos pacientes. Para Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) o tempo total do tratamento é de 12 semanas enquanto para seus comparadores (glecaprevir/pibrentasvir e glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina) o tempo de tratamento seria de 16 semanas.

6.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de tratamento com as terapias selecionadas.

6.5 Comparadores

A intervenção adotada foi o Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) sendo comparado com glecaprevir/pibrentasvir e glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina. Na Tabela 11 podemos ver os comparadores para a população de pacientes com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidores de NS5A, bem como o tempo de tratamento recomendado.

Tabela 11. Comparadores da análise econômica e tempo de tratamento.

Comparadores	Tempo de tratamento
Glecaprevir/pibrentasvir	16 Semanas
Glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	16 Semanas

Fonte: Elaboração própria.

6.6 Desconto

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, a taxa de desconto não é aplicável em horizonte de tempo inferiores a um ano. (50)

6.7 Desfechos

Por tratar-se de análise de custo-minimização foram considerados apenas desfechos econômicos. Foram considerados exclusivamente os custos de aquisição de medicamentos.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

6.8 Modelo Econômico

Uma análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia similar de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) e glecaprevir/pibrentasvir ± ribavirina.

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Uma análise de custo-minimização é definida como um tipo de avaliação econômica em saúde completa que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos são similares na prática clínica.

6.9 Uso de Recursos e Custos

6.9.1 Custo de aquisição de medicamentos

Os custos de aquisição dos medicamentos utilizados na análise são oriundos do Banco de Preços em Saúde (BPS). (51) Para os custos de glecaprevir/pibrentasvir, foi considerado o custo unitário da compra 000042/2019 no valor de R\$ 84,57 por comprimido. Já para ribavirina, o preço utilizado foi de R\$ 6,19 por comprimido. O preço proposto para incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é de R\$ 334,27 por comprimido, valor que representa um desconto de 76,74% em relação ao PMVG 18%.

6.10 Resultados

Em uma análise de custo-minimização os resultados são medidos pela comparação direta dos custos totais de tratamento de cada um dos comparadores em um horizonte temporal pré-estabelecido. Desta forma, a partir dos dados de custo de tratamento e tempo de uso de cada medicamento, pode-se avaliar o impacto econômico de sua incorporação quando comparado a glecaprevir/pibrentasvir e glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina, sob a perspectiva do SUS.

Considerando que o paciente permanece 12 semanas em tratamento utilizando o Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) e permanece 16 semanas em tratamento com os comparadores, foi possível calcular o custo de tratamento total de cada medicamento e em seguida, realizar a análise de custo-minimização.

A Tabela 12 apresenta os resultados consolidados da análise de custo-minimização.

Tabela 12. Resultados da análise de custo-minimização.

Medicamentos	Custo total de tratamento	Custo-minimização
--------------	---------------------------	-------------------

Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)	R\$28.078,68	-
Glecaprevir/pibrentasvir	R\$28.415,52	-R\$336,84
Glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	R\$31.188,64	-R\$3.109,96

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados de custo-minimização mostram que Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), quando comparado a glecaprevir/pibrentasvir apresenta uma economia de R\$336,84 por paciente, já quando comparado a glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina a redução seria de R\$3.109,96.

6.11 Análise de sensibilidade

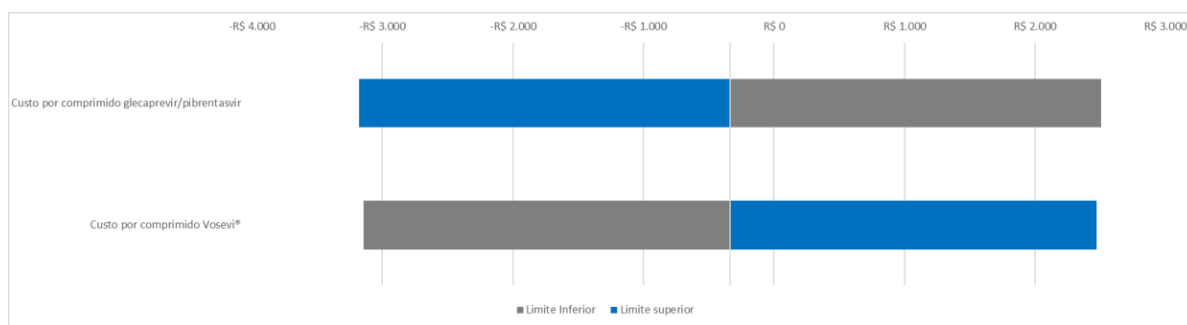
6.11.1 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística busca explorar o impacto que mudanças em cada um dos parâmetros-chave do modelo podem gerar no resultado da análise de custo-minimização.

Nesta análise, é gerado um gráfico de tornado no qual cada variável numérica do modelo é variada ao longo de um intervalo específico. Os parâmetros incluídos no gráfico de tornado foram variados em +/- 10%. Vale ressaltar que não existem muitos parâmetros a serem variados, uma vez que o tempo de tratamento deve seguir o que está especificado em bula e nos *guidelines*.

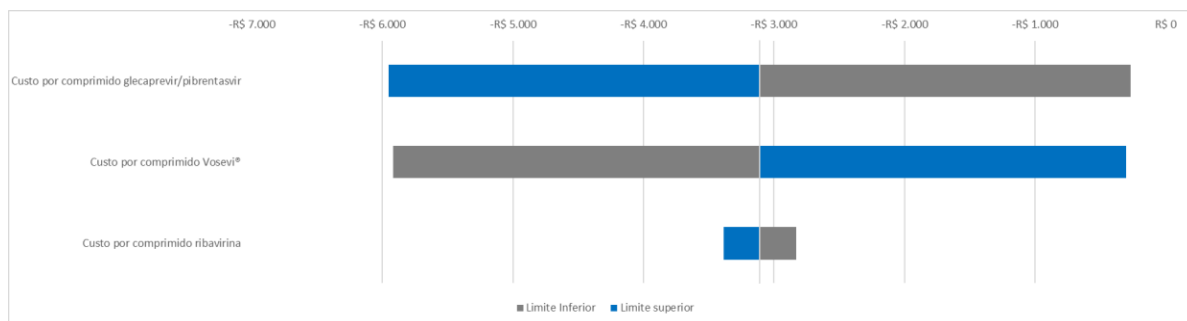
A Figura 5 apresenta os resultados da análise de sensibilidade determinística da comparação entre Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) e glecaprevir/pibrentasvir. Já a Figura 2 apresenta os resultados da análise de sensibilidade determinística da comparação entre Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) e glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina.

**Figura 5. Resultado análise de sensibilidade determinística Vosevi®
(sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) x glecaprevir/pibrentasvir.**



Fonte: Elaboração própria.

Figura 6. Resultado análise de sensibilidade determinística Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) x glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina.



Fonte: Elaboração própria.

As duas análises de sensibilidade que se o preço proposto de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) fosse superior, o resultado da análise de custo minimização não apresentaria um resultado *cost-saving*, além disso, é possível notar que se o preço de compra de glecaprevir/pibrentasvir fosse menor do que o praticado, os resultados também não seriam *cost-saving*. Vale ressaltar que o cenário de um preço superior de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) não condiz com a realidade.

7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

7.1 Objetivo

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) no tratamento da Hepatite C crônica em pacientes sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidores de NS5A, sob a perspectiva do SUS.

7.2 População elegível

A população elegível ao tratamento foi determinada por meio de um funil epidemiológico. Primeiro utilizou-se o Plano para Eliminação de Hepatite C no Brasil para determinar o número de tratamentos por ano. (52) Desta forma, foi considerado que serão realizados 50.000 tratamentos por ano. Como a indicação proposta de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é para o tratamento de pacientes previamente tratados, foi considerado que 5% dos pacientes em tratamento irão necessitar de retratamento. (53) Vale ressaltar que como o impacto orçamentário é feito em um horizonte de 5 anos, a partir de 2025 o Plano para Eliminação de Hepatite C no Brasil prevê o tratamento de 32.000 pacientes.

A partir desses dados, aplicou-se percentuais referentes aos pacientes cirróticos e não cirróticos, e dos cirróticos, quais eram Child-Pugh A. (54,55) Por fim, foi utilizado o valor de 10% referente aos pacientes coinfectados com HIV. (56) Ponto importante é que os pacientes coinfectados são subtraídos para estimar a população elegível final. A Tabela 13 apresenta o fluxo da população elegível.

Tabela 13. Fluxo da população elegível 2022 – 2026.

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
Número de tratamentos por ano	50.000	50.000	50.000	32.000	32.000
Número de retratamentos por ano	2.500	2.500	2.500	1.600	1.600
Não cirróticos	1.150	1.150	1.150	736	736
Cirróticos	1.350	1.350	1.350	864	864
Child-Pugh A	1.215	1.215	1.215	778	778
Coinfectados com HIV - Não Cirróticos	115	115	115	74	74
Coinfectados com HIV - Cirrótico Child-Pugh A	122	122	122	78	78
População elegível	2.129	2.129	2.129	1.362	1.362

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Participação de mercado

Devido a falta de informações sobre o *market-share* atual, assumiu-se que 80% dos pacientes utilizam glecaprevir/pibrentasvir e 20% utilizam glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina. Como essa abordagem é uma premissa, serão apresentados cenários alternativos apresentando os resultados para diferentes distribuições de *market-share*, bem como será apresentada a análise de sensibilidade determinística.

Adotou-se como um cenário base a penetração de mercado gradual de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) ao SUS, com 30% do mercado público no primeiro ano após a incorporação com um crescimento estável de 10% ao ano, atingindo 70% deste mercado a partir do quinto ano após incorporação (Tabela 14).

Tabela 14. Participação de mercado – Cenário Base.

Medicamentos	2022	2023	2024	2025	2026
Cenário Atual					
Glecaprevir/pibrentasvir	80%	80%	80%	80%	80%
Glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	20%	20%	20%	20%	20%
Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Projeto					
Glecaprevir/pibrentasvir	56%	48%	40%	32%	24%
Glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina	14%	12%	10%	8%	6%
Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)	30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: Elaboração própria.

7.4 Análise de impacto orçamentário – Cenário Base

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados e dos custos totais de tratamento de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), ao SUS (Tabela 15).

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Tabela 15. Impacto orçamentário – cenário base.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Projetado	R\$61.662.952	R\$61.662.952	R\$61.662.952	R\$61.662.952	R\$61.662.952	R\$308.314.758
Referência	R\$61.093.707	R\$60.903.959	R\$60.714.211	R\$60.524.463	R\$60.334.715	R\$303.571.055
Incremental	-R\$569.244	-R\$758.992	-R\$948.741	-R\$1.138.489	-R\$1.328.237	-R\$4.743.703

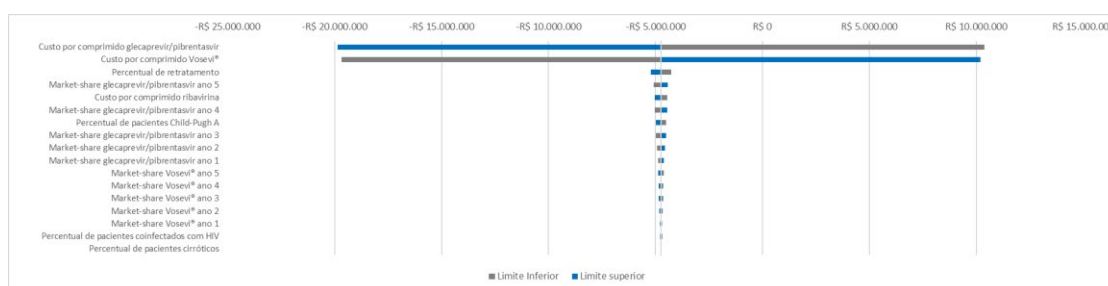
Fonte: Elaboração própria

É possível observar que para o cenário base, a incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) ao SUS, resultaria em uma economia de aproximadamente R\$569 mil no primeiro ano e após 5 anos, resultaria em uma economia de aproximadamente R\$ 4,7 milhões.

7.5 Análise de sensibilidade determinística – Cenário Base

A Figura 7 apresenta os resultados da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário desenvolvido para a incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) para o tratamento de pacientes adultos com Hepatite C crônica, sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidores de NS5A, sob a perspectiva do SUS.

Figura 7. Análise de sensibilidade determinística – Cenário Base.



Fonte: Elaboração própria

Pode-se observar que os parâmetros mais sensíveis da análise são os preços de glecaprevi/pibrentasvir e de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), entretanto, a variação de todos os outros parâmetros mostrou que além de não impactarem no resultado de uma maneira significativa, as variações não resultariam em um cenário onde haveria incremento de custo para o sistema.

7.6 Análise de impacto orçamentário – Análise de cenários

Como dito anteriormente, a falta de dados para definição do *market-share* atual dos tratamentos de Hepatite C fez com que fossem assumidos valores para a participação de mercado dos comparadores dessa análise. Com isso, foram realizadas duas análises de cenário com o objetivo de mostrar o pior cenário e o melhor cenário de incorporação. Como visto na análise de custo-minimização, Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) apresenta uma redução de custos menor quando comparado com glecaprevir/pibrentasvir do que quando comparado com glecaprevir/pibrentasvir + ribavirina. Para calcular o pior cenário de

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

incorporação, foi considerado que glecaprevir/pibrentasvir possui 100% de participação do mercado e para calcular o melhor cenário de incorporação, foi considerado que glecaprevir/pibentrasvir + ribavirina apresenta 100% de participação do mercado.

Os resultados do pior cenário e do melhor cenário podem ser vistos na Tabela 16 e Tabela 17.

Tabela 16. Análise de impacto orçamentário – Pior cenário.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Projetado	R\$60.482.434	R\$60.482.434	R\$60.482.434	R\$60.482.434	R\$60.482.434	R\$302.412.172
Referência	R\$60.267.345	R\$60.195.649	R\$60.123.952	R\$60.052.256	R\$59.980.560	R\$300.619.762
Incremental	-R\$215.089	-R\$286.786	-R\$358.482	-R\$430.178	-R\$501.875	-R\$1.792.410

Fonte: Elaboração própria

Tabela 17. Análise de impacto orçamentário – Melhor cenário.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Projetado	R\$66.385.020	R\$66.385.020	R\$66.385.020	R\$66.385.020	R\$66.385.020	R\$331.925.101
Referência	R\$64.399.155	R\$63.737.200	R\$63.075.245	R\$62.413.290	R\$61.751.335	R\$315.376.227
Incremental	-R\$1.985.865	-R\$2.647.820	-R\$3.309.775	-R\$3.971.730	-R\$4.633.685	-R\$16.548.875

Fonte: Elaboração própria

Os resultados mostram que a incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) resultaria em economia de recursos para SUS. Essa economia total em 5 anos pode variar entre R\$1.792.410 a R\$16.548.875.

8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

A ANVISA aprovou o uso de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) para pacientes adultos cronicamente infectados com o VHC em abril de 2020. (57) Já o FDA e o EMA aprovaram o uso do medicamento em 2017 para a indicação supracitada. (58,59)

A agência de regulação australiana, *Therapeutics Goods Administration* (TGA), passou a recomendar o uso de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) a partir de setembro de 2020. (60)

Quanto ao *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), o uso de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) para pacientes infectados pelo VHC foi recomendado a partir de 2018. (61,62)

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e a segurança de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) para o tratamento de pacientes com HCC que receberam tratamento prévio com DAAs (regimes contendo ou não um inibidor de NS5A), sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) foram avaliadas a partir de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos dois ECRs de fase III (POLARIS 1 e POLARIS-4), um estudo de extensão desses ECRs e uma subanálise. (44–46)

Os estudos POLARIS 1 e 4 avaliaram o regime de tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, comparado ao placebo (POLARIS-1) e comparado ao tratamento com sofosbuvir/velpatasvir (POLARIS-4). Como resultados, foram observadas taxas de RVS estatisticamente significativas de 96% e 98% para o ECR POLARIS-1 e POLARIS-4, respectivamente, para o tratamento em questão, entre pacientes com e sem cirrose compensada, que tinham genótipos 1-6 (POLARIS-1) e genótipos 1-4 (POLARIS-4) e que não tiveram uma RVS após tratamento anterior com regimes contendo DAAs, incluindo inibidores de NS5A (POLARIS-1) e em regimes que não incluíam um NS5A, a base de NS3/4A. (44)

Além disso, o estudo de extensão do ECR POLARIS-1 ainda reavaliou os pacientes que haviam sido alocados no grupo placebo os quais foram então retratados com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, e, novamente, foi possível observar taxas de RVS 12 semanas após o final do tratamento de 97% em pacientes que haviam sido previamente tratados com DAAs e falharam ao tratamento. (45)

Estes resultados são promissores porque fornecem um regime de curta duração altamente eficaz e bem tolerado, livre de ribavirina, para o resgate de pacientes para os quais a adesão a regimes mais longos e o uso de ribavirina pode ser um desafio, especialmente pelo perfil de doença hepática mais avançada que, em geral, estes pacientes apresentam. (47)

Quanto à segurança do regime sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, de forma geral, os EAs provenientes do tratamento não foram capazes de provocar a descontinuação do tratamento, e foram, muitas vezes, comparáveis ao regime com sofosbuvir/velpatasvir, incluído como comparador no ECR POLARIS-4. (44,45)

A subanálise incluída apresentou desfechos reportados pelos pacientes dos ECRs POLARIS-1 e POLARIS-4, os quais relataram melhora na qualidade de vida de pacientes com VHC, pouco tempo depois do início do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Estes benefícios

foram mantidos por 12 e 24 semanas após o final do tratamento, quando em comparação ao placebo (POLARIS-1) e ao sofosbuvir/velpatasvir (POLARIS-4). (46)

Por fim, foi incluído como evidência adicional o estudo de vida real conduzido por Belperio *et al.*, 2019 (49), o qual corroborou com os resultados observados nos ECRs e demonstrou que os pacientes infectados com genótipos 1 a 4 do VHC, mesmo tendo recebido terapia prévia com DAAs, responderam bem ao tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, apresentando taxas de RVS12 variando entre 89,5% a 100%.

As evidências adicionadas apresentam qualidade moderada visto que os comparadores utilizados nos estudos incluídos não são os mesmos da pergunta PICO. Apesar disso, como dito anteriormente, os ECRs foram desenhados em um período anterior ao desenvolvimento de outras tecnologias, quando não havia opções terapêuticas aprovadas para o resgate de pacientes que haviam apresentado falha aos DAAs. A conduta nesses casos era baseada em opinião de especialistas, com orientação de utilizar para resgate esquemas a base de sofosbuvir, por sua elevada barreira genética, associado a uma classe com mecanismo de ação diferente da utilizada no esquema inicial. No caso do POLARIS-4, foi utilizado um NS5A pangenotípico de segunda geração, com melhor perfil de resistência, quando comparado aos inibidores de NS5A de primeira geração, para resgatar pacientes expostos a esquemas contendo NS3/4A.

A análise econômica desenvolvida mostra que a incorporação de Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) para o tratamento de pacientes adultos com Hepatite C crônica, sem cirrose ou cirrose compensada (Child-Pugh A), com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, com ou sem inibidores de NS5A leva a uma redução de custos para o SUS. A análise de impacto orçamentário para o cenário base mostra uma redução total em 5 anos de aproximadamente R\$ 4,7 milhões e as análises de cenário mostram que a redução total em 5 anos pode variar de aproximadamente R\$1,7 milhões a R\$16,5 milhões.

Tomando como base esses achados, é possível concluir que Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) é eficaz, seguro e leva à economia de recursos quando avaliado no retratamento de pacientes com HCC, com genótipos 1 a 6 do VHC, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), que foram previamente tratados com regimes contendo DAAs (com ou sem inibidor de NS5A) e não obtiveram RVS.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis C [Internet]. Geneva: WHO; 2021 July 27 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019. 138 p.
3. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;2(3):161-176. Epub 2016 Dec 16.
4. Sociedade Brasileira de Hepatologia; Sociedade Brasileira de Infectologia. Recomendações das Sociedades Brasileiras de Hepatologia (SBH) e Infectologia (SBI) para o tratamento da hepatite C no Brasil com novos medicamentos antivirais de ação direta (DAAs). *Braz J Infect Dis*. 2016;20(2 Suppl 1):S2-7.
5. World Health Organization (WHO). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018. 84 p.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020 Nov 1;73(5):1170–218. Epub 2020 Sep 15.
7. American Association for the Study of Liver Diseases; Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. Alexandria (VA): AASLD; c2014-2020. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/hcv-testing-and-linkage-care>
8. Diaz AC, Pinheiro FM, Mattosinho RS, Neves SR, Reis EM, Brum MC, et al. Perfil Dos Pacientes Com Hepatite C Crônica Em Falha Terapêutica Com Drogas Antivirais De Ação Direta (Daas) Entre 2016 E 2017 Do Ambulatório De Moléstias Infecciosas De Jundiá, SP. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(S1):33-144.
9. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Pinazo Martínez I, De la Cruz Lombardo J, Olmedo Martín R. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 7;22(29):6573–81.
10. Lobato CM, Codes L, Silva GF, Souza AF, Coelho HS, Pedroso ML, et al. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. *Ann Hepatol*. 2019 Nov-Dec;18(6):849–54. Epub 2019 Aug 30.
11. Ministério da Saúde(Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de

Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Revoga e substitui as orientações do Ofício Circular nº 3/2022/CGAHV/.DCCI/SVS/MS e da Nota Informativa nº 13/2019-COVIG/CGVP/.DIAHV/SVS/MS, e estabelece os esquemas terapêuticos disponíveis para o tratamento da Hepatite C, no âmbito do SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde (BR); 2022.

12. Pearlman BL, Hinds AE. Review article: novel antivirals for hepatitis C—sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(9):914–23. Epub 2018 Oct 4.
13. Vosevi (sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir) [Bula ao profissional de Saúde]. São Paulo: Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda; 2020.
14. World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report, 2017. Geneva: WHO; 2017. 68 p.
15. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: The beginning of the end—key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat*. 2018 Mar;25(Suppl 1):6–17.
16. Centers for Disease Control and Prevention (US). Viral Hepatitis Surveillance United States, 2019. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021. 70 p.
17. Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: A systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2013 Jan 15;158(2):101–8.
18. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico sobre Hepatites virais 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. 79 p.
19. Stepanova M, Younossi ZM. Economic Burden of Hepatitis C Infection. *Clin Liver Dis*. 2017 Aug;21(3):579–94. Epub 2017 Apr 22.
20. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Noreen SM, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2019 Feb;19 Suppl 2:184-283.
21. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S58–68. Epub 2014 Nov 3.
22. World Health Organization (WHO). Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Geneva: WHO; 2016. 17 p.
23. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GF, De Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

- mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis*. 2019;23(3):182–90.
24. Traebert J, Fraton KR, Da Rosa LC, Traebert E, Schneider IJ. The burden of hepatitis C infection in a Southern Brazilian State. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Sep-Oct;51(5):670–3. Erratum in: *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Aug 01;52:e20170098b.
 25. Roebuck MC, Liberman JN. Assessing the burden of illness of chronic hepatitis C and impact of direct-acting antiviral use on healthcare costs in Medicaid. *Am J Manag Care*. 2019 Jun;25(8 Suppl):S131–9.
 26. Mathurin P. HCV burden in Europe and the possible impact of current treatment. *Dig Liver Dis*. 2013;45(5 Suppl):S314–7.
 27. Cacoub P, Buggisch P, Carrión JA, Cooke GS, Zignego AL, Beckerman R, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe. *J Viral Hepat*. 2018 Jul;25(7):811–7. Epub 2018 Mar 30.
 28. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet*. 2006 Sep 9;368(9539):938–45.
 29. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Vigilância em Saúde. Nota técnica nº 369/2020-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Orientações sobre a atuação da(o) enfermeira(o) para a ampliação estratégica do acesso da população brasileira ao diagnóstico das hepatites B e C e encaminhamento de casos detectados para tratamento. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020.
 30. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015. 66 p.
 31. Bourlière M, Pietri O, Castellani P, Oules V, Adhoute X. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir: a new triple combination for hepatitis C virus treatment. One pill fits all? Is it the end of the road? *Therap Adv Gastroenterol*. 2018 Dec 2;11(6):1–15.
 32. Shiffman ML. Pegylated interferons: what role will they play in the treatment of chronic hepatitis C? *Curr Gastroenterol Rep*. 2001 Feb;3(1):30–7.
 33. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: Optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int*. 2016 Jan;36(Suppl 1):47–57.
 34. Tani J, Morishita A, Sakamoto T, Takuma K, Nakahara M, Fujita K, et al. Simple scoring system for prediction of hepatocellular carcinoma occurrence after hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral treatment: All Kagawa liver disease group study. *Oncol Lett*. 2020 Mar;19(3):2205–12. Epub 2020 Jan 23.
 35. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

- approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1421–32.
36. Mitruka K, Tsertsvadze T, Butsashvili M, Gamkrelidze A, Sabelashvili P, Adamia E, et al. Launch of a Nationwide Hepatitis C Elimination Program —Georgia, April 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(28):753–7.
 37. Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) [Bula]. São Paulo: AbbVie Farmacêutica Ltda; 2021.
 38. Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology*. 2017 Jun;65(6):1803–9. Epub 2017 May 3.
 39. Childs-Kean LM, Brumwell NA, Lodl EF. Profile of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in the treatment of hepatitis C. *Infect Drug Resist*. 2019 Jul;12:2259–68.
 40. Ribavirina [Bula]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2021.
 41. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 79 p.
 42. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. 131 p.
 43. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J editors. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 24 p.
 44. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2134–46.
 45. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, et al. Deferred treatment with sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;3(8):559–65. Epub May 31.
 46. Younossi ZM, Stepanova M, Gordon S, Zeuzem S, Mann MP, Jacobson I, et al. Patient-Reported Outcomes Following Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Velpatasvir, With or Without Voxilaprevir. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;16(4):567-574.e6. Epub 2017 Nov 16.
 47. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. Gastroenterology. 2017 Jul;153(1):113–22. Epub 2017 Apr 5.

48. Ruane P, Strasser SI, Gane EJ, Hyland RH, Shao J, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for patients with HCV who previously received a Sofosbuvir/Velpatasvir-containing regimen: Results from a retreatment study. J Viral Hepat. 2019;26(6):770–3. Epub 2019 Feb 27.
 49. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. J Viral Hepat. 2019 Aug;26(8):980–90. Epub 2019 May 10.
 50. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 131 p.
 51. Ministério da Saúde (Brasil), Departamento de Informática do SUS R. Banco de Preços em Saúde [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/index.jsf>
 52. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria da Vigilância em Saúde. Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.
 53. Cheinquer H, Sette H Jr, Wolff FH, De Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SR, et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): First Report of a Real World Experience in Southern Brazil. Ann Hepatol. 2017 Sep-Oct;16(5):727–33.
 54. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Simeprevir, sofosbuvir e daclastavir no tratamento de hepatite C crônica e coinfeções. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015. 147 p.
 55. Ministério da Saúde (Brasil). 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, DF: Ministério da Saúde; 2016. 93 p.
 56. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. Brasília, DF: Ministério de Saúde; 2018. 108 p.
 57. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro de Vosevi [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; [cited 2022 Apr 12]. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/registro-de-vosevi](#)
- Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

from: http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=vosevittm-sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir-novo-registro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5876171&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content

58. Vosevi (sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir) [Bula]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2017.
59. Vosevi (sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir) [Bula]. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA); 2017.
60. Therapeutic Goods Administration (AU). Vosevi. 2020. 2 p.
61. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Vosevi for treating chronic hepatitis C. 2018. 17 p.
62. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi — Gilead Sciences Canada, Inc.). 2018. 7 p.
63. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP, Reddy KR, Kowdley KV, Roberts SK, et al. No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1221–30. Epub 2018 Aug 9.
64. Younossi ZM, Stepanova M, Jacobson IM, Asselah T, Gane EJ, Lawitz E, et al. Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naïve chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):259–67. Epub 2017 Nov 27.

ANEXO 2. PREÇO CMED – VOSEVI®



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO PARA COMPRAS PÚBLICAS

CMED

PREÇO FÁBRICA - PF E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO - PMVG^(1,2)

Publicada em 04/03/2022, 01h30min

GGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%		ICMS 12%		ICMS 17%		ICMS 17,5%		ICMS 18%		ICMS 20%	
			PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG
PRINCÍPIO ATIVO: VELPATASVIR;SOFOSBUVIR														
546818070000207	EPCLUSA (GILEAD SCIENCES DO BRASIL)	400 MG + 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 28	27278,41	21405,37	31522,60	24735,78	33708,70	26451,22	33944,13	29635,96	34182,88	26823,31	35172,54	27599,89
PRINCÍPIO ATIVO: VELPATASVIR;VOXILAPREVIR;SOFOSBUVIR														
546820090000907	VOSEVI (GILEAD SCIENCES DO BRASIL)	(400,0 + 100,0 + 100,0) MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 28	40917,81	32108,05	47283,90	37103,68	50563,04	39676,82	50916,20	39953,94	51274,31	40234,95	52758,80	41309,83
PRINCÍPIO ATIVO: VEMURAFENIBE														
529212050024102	ZELBORAF (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS)	240 MG COM REV CT BL AL AL X 56	7341,95	5761,23	8484,27	6657,61	9072,65	7119,31	9136,02	7169,03	9200,28	7219,46	9466,64	7428,47
PRINCÍPIO ATIVO: VENETOCLAX														
543718100003702	VENCLEXTA (ABBVIE .)	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14	368,51	289,17	425,85	334,16	455,38	357,34	458,56	359,83	461,78	362,36	475,15	372,85
543718100003502	VENCLEXTA (ABBVIE .)	100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120	31580,75	24781,41	36494,34	28637,11	39025,22	30623,09	39297,79	30836,98	39574,19	31053,87	40719,93	31952,93
543718100003602	VENCLEXTA (ABBVIE .)	100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7	6816,19	5348,66	7876,71	6180,85	8422,96	6609,50	8481,79	6655,66	8541,44	6702,47	8788,73	6896,52
543718100003802	VENCLEXTA (ABBVIE .)	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7	921,00	722,71	1064,30	835,16	1138,11	893,07	1148,05	899,30	1154,12	905,64	1187,53	931,85
PRINCÍPIO ATIVO: VERTEPORFINA														
526516402175210	VISUDYNE (NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A)	15 MG PÓ LIOF CT FA VD TRANS X 826 MG	5488,58	4306,89	6237,02	4894,19	6612,75	5189,02	6652,82	5220,47	6693,39	5252,30	6660,73	5383,62
PRINCÍPIO ATIVO: VESÍCULAS DE MEMBRANA EXTERNA (OMV) DE NEISSERIA MENINGITIDIS GRUPO B; CEPA NZ98/254;PROTEÍNA DE FUSÃO FHBP RECOMBINANTE DE NEISSERIA MENINGITIDIS GRUPO B;PROTEÍNA DE FUSÃO NHBA RECOMBINANTE DE NEISSERIA MENINGITIDIS GRUPO B;PROTEÍNA NAD A RECOMBINANTE DE														
510616000056217	BEXSERO (GLAXOSMITHKLINE BRASIL)	SUS INJ CT 10 SER PREENCH VD TRANS X 0,5 ML	3635,58	2852,84										
510616000056017	BEXSERO (GLAXOSMITHKLINE BRASIL)	SUS INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,5 ML	363,56	285,29										
510616000056117	BEXSERO (GLAXOSMITHKLINE BRASIL)	SUS INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,5 ML +AGU	363,56	285,29										
PRINCÍPIO ATIVO: VIGABATRINA														
576720070081817	SABRIL (SANOFI MEDLEY .)	500 MG COM REV CT BL AL PLAS AZUL X 60 ** CAP **	228,12	179,01										
PRINCÍPIO ATIVO: VILDAGLIPTINA														
526528904111212	GALVUS (NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A)	50 MG COM CT BL ALIAL X 14	31,28	24,55	35,55	27,90	37,69	29,58	37,92	29,76	38,15	29,94	39,10	30,68

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Gilead Sciences.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (43) que, conforme apresentado na Figura 8 analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

Considerou-se que para a análise do risco de viés, os ECRs POLARIS 1 e 4, publicados por Bourlière *et al.*, 2017 (44), apresentaram riscos de viés baixo.

Intention-to-treat	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	RVS12							Low risk
	POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 4 semanas							Some concerns
	POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 24 semanas							High risk
	POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	Qualidade de vida							
	POLARIS 1	SOF/VEL/VOX	Placebo	Segurança							D1 Randomisation process
	POLARIS 4	SOF/VEL/VOX	SOF/VEL	RVS12							D2 Deviations from the intended interventions
	POLARIS 4	SOF/VEL/VOX	SOF/VEL	Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 4 semanas							D3 Missing outcome data
	POLARIS 4	SOF/VEL/VOX	SOF/VEL	Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 24 semanas							D4 Measurement of the outcome
	POLARIS 4	SOF/VEL/VOX	SOF/VEL	Qualidade de vida							D5 Selection of the reported result
	POLARIS 4	SOF/VEL/VOX	SOF/VEL	Segurança							

SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir; RVS12: resposta virológica sustentada; RNA-VHC: RNA do vírus da hepatite C.

Figura 8. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (43)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
Sarrazin <i>et al.</i>	2018	(63)	Desfecho não é de interesse.
Jacobson <i>et al.</i>	2017	(47)	População não está de acordo com pergunta PICO.
Ruane <i>et al.</i>	2018	(48)	População não está de acordo com pergunta PICO.
Younossi <i>et al.</i>	2017	(64)	População não está de acordo com pergunta PICO.
Belperio <i>et al.</i>	2019	(49)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment								
Nº dos estudos	Delineamento do estudo		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
RVS12								
2	ensaios randomizados	clínicos	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 4 semanas								
2	ensaios randomizados	clínicos	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Proporção de pacientes com RNA-VHC < 15 UI/ml em 24 semanas								
2	ensaios randomizados	clínicos	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Desfechos reportados pelo paciente (Qualidade de vida)								
2	ensaios	clínicos	não	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○
	randomizados		grave					MODERADA

Segurança								
2	ensaios	clínicos	não	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○
	randomizados		grave					MODERADA

RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o fim do tratamento; RNA-VHC: RNA do vírus da hepa