



Brasília, DF | Dezembro de 2025

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

Nº 1058

**Sofosbuvir/Velpatasvir para o tratamento da Hepatite C  
crônica em crianças de 3 a 11 anos**

**2025** Ministério da Saúde.

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

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

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

Lucieni de Oliveira Conterno

Mayra Carvalho Ribeiro

Daniela Fernanda dos Santos Alves

Flávia de Oliveira Motta Maia

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

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

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

#### **Perspectiva do paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/ SCTIE/MS

Adriana Prates

Dyana Helena de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Laura Mendes Ribeiro

#### **Estudo Patentes**

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

Munique Gonçalves Guimarães

Ana Carolina de Freitas Lopes

#### **Análise qualitativa da consulta pública**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/ SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

#### **Revisão**

COORDENAÇÃO GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Cecília Menezes Farinasso

Wallace Breno Barbosa

Annemeri Livinalli

#### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes

Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Razão de custo-efetividade incremental da utilização de sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 5 anos e de 6 a 11 anos com Hepatite C crônica, com e sem fator de correção de 2,8.....	24
<b>Tabela 2:</b> Impacto orçamentário da incorporação do sofosbuvir/velpatasvir para crianças de 3 a 11 anos (2026-2030). ....	25

## Lista de quadros

<b>Quadro 1:</b> Interpretação dos resultados do anti-HCV e do teste RNA-HC. ....	12
<b>Quadro 2:</b> Exames a serem realizados antes do início do tratamento de crianças com Hepatite C. ...	14
<b>Quadro 3:</b> Exames a serem realizados durante e após o tratamento de crianças com Hepatite pelo HCV. ....	16
<b>Quadro 4:</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	16
<b>Quadro 5:</b> Preço da tecnologia. ....	18
<b>Quadro 6:</b> Avaliação da confiança da evidência da comparação sofosbuvir/velpastavir para crianças com idade entre 3 e 11 anos. ....	20

## Lista de figuras

<b>Figura 1:</b> Modelo de árvore de decisão para sofosbuvir/velpatasvir comparado a nenhum tratamento farmacológico.....	22
---	----

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO .....	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	8
4.	INTRODUÇÃO .....	11
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	11
4.2.	Diagnóstico .....	12
4.3.	Avaliação sorológica de crianças de mães com infecção pelo HCV .....	13
4.4.	Avaliação pré-tratamento hepatite pelo HCV.....	13
4.5.	Tratamento recomendado.....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	16
5.1.	Preço proposto para incorporação .....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	18
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia .....	18
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	19
6.3.	Certeza geral das evidências (GRADE) .....	19
6.4.	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	20
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	21
7.1.	Análise da avaliação econômica .....	21
7.2.	Análise de impacto orçamentário (AIO).....	24
8.	ACEITABILIDADE.....	25
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	26
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	26
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO .....	27
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	28
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	28
14.	DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	29
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	30
16.	CONSULTA PÚBLICA .....	31
17.	DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIÇÃO FINAL .....	31
18.	RECOMENDAÇÃO FINAL .....	31
19.	REFERÊNCIAS .....	32
	APÊNDICE 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	39
1.	APRESENTAÇÃO .....	40
	APÊNDICE 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	56
1.	APRESENTAÇÃO .....	57
	APÊNDICE 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	66
1.	APRESENTAÇÃO .....	67
	APÊNDICE 4 – ESTUDO DE PATENTES .....	72

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da associação de sofosbuvir 200mg/velpatasvir 50mg em grânulos orais para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica no SUS, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Unicamp (NATS HC Unicamp), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sofosbuvir/velpatasvir, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

O medicamento é registrado nas agências regulatórias Food and Drugs Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA), contudo a apresentação farmacêutica em pauta (sofosbuvir 200mg + velpatasvir 50mg, em grânulos de uso oral), não possui registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Sofosbuvir 200mg/velpatasvir 50mg em grânulos orais.

**Indicação:** Tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

**Introdução:** A hepatite C é uma infecção viral que pode evoluir para formas crônicas e causar complicações hepáticas graves. Em crianças, a infecção ocorre principalmente por transmissão vertical e, embora parte dos casos se resolva espontaneamente nos primeiros anos de vida, uma fração significativa evolui para a forma crônica, exigindo acompanhamento especializado. Até recentemente, o tratamento disponível para essa população era baseado em alfapeginterferona e ribavirina, medicamentos com eficácia limitada, administração injetável e perfil de segurança desfavorável, o que levou à sua descontinuação na prática clínica. Atualmente, embora o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2018 ainda inclua esses medicamentos, a prática no SUS tem priorizado, de forma excepcional, o uso de antivirais de ação direta (DAAs) orais como sofosbuvir e daclatasvir, aprovados para adultos. A combinação sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), recomendada pela OMS para crianças a partir de 3 anos, oferece uma alternativa mais eficaz, segura e de fácil administração. Contudo, cabe destacar que a apresentação farmacêutica a que se refere este relatório ainda não possui registro no Brasil. A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Neste contexto, o presente relatório avaliou a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação do SOF/VEL no SUS para crianças de 3 a 11 anos com hepatite C crônica.

**Pergunta:** O uso de sofosbuvir 200mg/velpatasvir 50mg em grânulos orais é eficaz e seguro, quando comparado a nenhum tratamento, para crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica?

**Evidências clínicas:** Foram incluídos dois estudos clínicos não randomizados que avaliaram a eficácia e segurança do uso de SOF/VEL na população pediátrica-alvo. O estudo de Jonas et al. (2024) apresentou taxa de resposta virológica sustentada (RVS12) de 92,1% na população total avaliada, com 83% em crianças de 3 a 5 anos e 93% em crianças de 6 a 11 anos. Já o estudo PANDAA-PED apresentou RVS12 de 100% em uma amostra menor (n=15), sem eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Houve melhora em aspectos de qualidade de vida, especialmente no domínio físico, conforme mensurado pela escala KIDSCREEN-27 em crianças com mais de oito anos. Ambos os estudos, no entanto, apresentaram limitações metodológicas e ausência de grupo controle, e todos os desfechos foram classificados como de certeza muito baixa segundo a ferramenta GRADE.

**Avaliação econômica:** A avaliação econômica considerou um modelo de árvore de decisão com horizonte temporal de 24 semanas. Embora os medicamentos alfapeginterferona e ribavirina estejam no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente, seu uso foi descontinuado em crianças, de modo que a comparação utilizada no modelo foi com a estratégia de não tratar. Essa abordagem é condizente com a prática clínica atual, ainda que represente um desafio frente à normativa vigente. A análise indicou um custo-efetividade incremental de R\$ 11.379 por RVS12 alcançada no grupo de 3 a 5 anos e R\$ 10.031 no grupo de 6 a 11 anos. Ao considerar uma correção de 2,8 vezes no custo do tratamento (projetando eventual preço final de aquisição), os valores sobem para R\$ 11.560 e R\$ 10.190, respectivamente. Os resultados sugerem que o custo por resposta alcançada é aceitável em comparação com valores de referência de custo-efetividade utilizados no Brasil.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário, realizada sob a perspectiva do SUS e com horizonte de cinco anos (2026–2030), estimou um impacto total de R\$ 6.623.886, considerando o custo do medicamento, exames e consultas. Ao considerar apenas o custo do

medicamento, o impacto seria de R\$ 5.879.360 no período. A população-alvo estimada compreende aproximadamente 450 crianças em seguimento no país, com projeção de novas detecções anuais.

**Recomendações internacionais:** A Organização Mundial da Saúde recomenda o uso de antivirais de ação direta pangenotípicos em crianças com mais de três anos. Embora não haja recomendação formal para uso em crianças por agências como NICE (Reino Unido) ou CADTH (Canadá), o uso do esquema em adultos é amplamente aceito nesses países.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** não foram selecionadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de crianças com hepatite C de 3 anos a 12 anos, pesando entre 17 kg e 30kg.

**Considerações finais:** Apesar da baixa certeza das evidências, os estudos analisados indicam alta taxa de resposta virológica e baixo risco de eventos adversos com o uso de sofosbuvir/velpatasvir em crianças, além de possível benefício em qualidade de vida. O custo-efetividade do tratamento está dentro de limiar considerado aceitável, e o impacto orçamentário é limitado, especialmente considerando o número relativamente pequeno de pacientes.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 73/2025 esteve aberta durante o período de 15 a 25 de agosto de 2025 e recebeu uma inscrição. No relato, o participante mencionou a urgência e a importância da incorporação, diante da limitação do estoque de alfapecinterferona, suficiente apenas para cobrir a demanda atual até junho de 2026. Segundo o representante, isso significa que nenhuma criança poderá iniciar tratamento a partir de agora, ficando, assim, sem possibilidade de tratamento. Destacou como vantagem o fato da terapia com sofosbuvir/velpatasvir ter caráter domiciliar, classificando como inconveniente o sabor amargo dos grânulos, que podem provocar a rejeição infantil à ingestão do medicamento.

**Discussão preliminar da Conitec:** Os membros da Conitec discutiram que o contexto epidemiológico, o impacto orçamentário e a relevância social do tratamento da hepatite C em crianças podem justificar uma recomendação favorável, apesar de evidências de baixa certeza. Destacou-se que tratar precocemente a hepatite C evita complicações graves e custos futuros. Também se discutiu o custo estimado de cerca de R\$ 8.000 por paciente e a ausência de formulação pediátrica para outras combinações medicamentosas. Apesar das limitações dos estudos, resultando em muito baixa certeza com o sistema GRADE, isso não implicaria em uma recomendação desfavorável, visto que a recomendação final deve considerar além do conjunto de evidências, os benefícios clínicos, o impacto econômico e a relevância social da tecnologia.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 145ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 02 de outubro de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do sofosbuvir/velpatasvir 200 mg/50 mg para o tratamento de crianças, com hepatite C, de 3 anos a 11 anos 11 meses e 29 dias, pesando entre 17 kg e 30 kg. Considerou-se que o contexto epidemiológico, o impacto orçamentário e a relevância social do tratamento da hepatite C em crianças podem justificar uma recomendação favorável, apesar de evidências de baixa certeza.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 95/2025 recebeu uma contribuição de um representante de organização da sociedade civil que se posicionou favoravelmente à incorporação, ao SUS, da tecnologia, destacando os seguintes aspectos: eficácia, efetividade, segurança, superioridade do medicamento em relação ao tratamento atualmente disponível para tratamento da condição de saúde e redução do tempo de tratamento. Não houve menção à experiência com a tecnologia em avaliação e com outras tecnologias indicadas para a mesma condição de saúde. Também não foram recebidas contribuições técnico-científicas sobre aspectos clínicos e econômicos.

**Discussão do Comitê da apreciação final:** Na 146ª Reunião da Conitec, foi apresentada a análise da

consulta pública, que recebeu apenas uma contribuição favorável e nenhuma evidência técnico-científica adicional. Sem questionamentos que alterassem a recomendação preliminar, o Comitê de Medicamentos, sem nenhum conflito de interesse, recomendou por unanimidade a incorporação do sofosbuvir/velpatasvir para hepatite C crônica em crianças de 3 a 11 anos.

**Recomendação final:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 146ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de dezembro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do sofosbuvir/velpatasvir 200 mg/50 mg para o tratamento da Hepatite C crônica em crianças de 3 a 11 anos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1059/2025.

Compêndio econômico	
Preço CMED PMVG 18%	SOF/VEL na apresentação de 200mg/50mg em grânulos não tem registro na Anvisa, portanto, não há preço definido pela CMED
Preço final proposto para incorporação	R\$ 2.797,26 Preço calculado com seguro, frete aéreo e impostos, convertido para reais segundo a cotação do dólar de 30/05/2025 (R\$ 5,7087)
Percentual de desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	Não se aplica
Custo anual de tratamento por paciente	R\$ 8.391,79
RCUI final	Sem fator de correção de 2,8 3 a 5 anos: RCEI = R\$ 11.379/ RVS12 6 a 11 anos: RCEI = R\$ 10.031/ RVS12  Com fator de correção de 2,8 3 a 5 anos: RCEI = R\$ 11.560/ RVS12 6 a 11 anos: RCEI = R\$ 10.190/ RVS12
População estimada	Total de pacientes elegíveis ao tratamento: 1º ano: 502 crianças* 2º ano: 51 crianças 3º ano: 50 crianças 4º ano: 49 crianças 5º ano: 48 crianças
Impacto orçamentário	R\$ 4.746.296,00 no 1º ano e R\$ 6.623.886,00 acumulado em 5 anos
Custo estimado com aquisição	R\$ 4.212.812 no 1º ano e R\$ 405.342,00 no 5º ano

Legenda: RVS12 = resposta virológica sustentada. \*população maior no primeiro ano por causa de demanda reprimida de crianças esperando o tratamento, de acordo com área técnica demandante.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Hepatite C é uma infecção viral que se caracteriza por processo inflamatório do fígado causada pelo vírus da Hepatite C (HCV), podendo ter curso agudo ou crônico<sup>1-3</sup>. Estima-se que haja no mundo 71 milhões de pessoas com hepatite pelo HCV, sendo 5 milhões crianças e adolescentes. A prevalência global de HCV em crianças é estimada em 0,13%, sendo 0,3% em países de alta renda e 0,6% em países de baixa renda.<sup>3-5</sup> O aumento da incidência entre mulheres na idade reprodutiva tem aumentado os casos de HCV em crianças em alguns países.<sup>4,6-9</sup> No Brasil, estima-se que existam 450 crianças entre 3 anos e 11 anos com Hepatite C em seguimento.<sup>10</sup>

O HCV é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), da família *Flaviiridae* e do gênero *Hepacivirus*. Possui 7 genótipos identificados (1 a 7). O genótipo 1 é o mais prevalente em todo mundo, sendo responsável por 46% dos casos, seguido pelo genótipo 3 (22%) e pelos genótipos 2, 4 e 6 (22%).<sup>7,11,12</sup> A transmissão do vírus HCV ocorre principalmente pelo contato com sangue infectado, através da reutilização ou compartilhamento de seringas, transfusão sanguínea, acidente perfurocortante e menos frequentemente pela via sexual. Em crianças, a principal via de transmissão é da mãe infectada pelo HCV para o recém-nascido, correspondendo a mais de 60% dos casos de HCV em crianças. A taxa de transmissão é cerca de 2% a 7%, podendo ser maior na presença de coinfeção pelo HIV e na presença carga viral do HCV elevada.<sup>9,13-17</sup> O período médio de incubação da infecção pelo HCV é de 6 semanas variando duas semanas a seis meses. Não existe vacinas contra o HCV; tratamento não confere imunidade e a reinfeção é possível.

A hepatite aguda pelo HCV em crianças é indistinguível de outras hepatites agudas, mas, na maioria das vezes a infecção é assintomática. Entre 25% e 30% das crianças infectadas apresentam manifestações clínicas inespecíficas de hepatite aguda (febre, fraqueza, anorexia, náuseas, vômito e dor abdominal), e algumas podem apresentar colúria, icterícia e prurido. Os sintomas desaparecem em algumas semanas ou em até 6 meses. Crianças coinfectadas pelo HIV, HBV, obesas ou com câncer podem ter curso mais grave.<sup>1,13,16,18,19</sup>

Os pacientes com doença aguda têm maior probabilidade de eliminar o vírus. Cerca de 25% a 50% das crianças infectadas conseguem clarear o vírus espontaneamente até o terceiro ano de vida e até cinco anos cerca de 65% terão clareado o vírus HCV.<sup>1,20-22</sup> A negatificação do RNA do HCV significa cura.

A Hepatite Crônica pelo HCV em crianças tem evolução lenta, é geralmente assintomática, podendo ser reconhecida após anos da infecção por manifestações relacionadas a inflamação crônica

hepática e a fibrose. Cirrose pode ocorrer na infância em cerca de 1% a 2% das crianças infectadas pelo HCV. A ocorrência de fibrose aumenta com a duração da doença, desta forma, crianças infectadas no período perinatal podem desenvolver doença grave na adolescência e idade adulta. Após 30 anos da infecção pelo HCV, 32% podem evoluir para cirrose. Algumas crianças são diagnosticadas com infecção pelo HCV devido a manifestações relacionadas a inflamação crônica hepática. Hepatocarcinoma raramente ocorre. Manifestações extra-hepáticas como vasculite, complicações renais e porfiria cutânea tardia, eventualmente estão presentes.<sup>22-26</sup>

#### 4.2. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo HCV é feito por dois testes:<sup>1,3,27,28</sup>

- Anti-HCV: teste que detecta a presença de anticorpos pela técnica de ELISA, quimioluminescência (CIA) ou imunocromatográfico (teste rápido). O teste anti-HCV é considerado de triagem. Um teste anti-HCV isolado não diferencia se a infecção é aguda, crônica ou já resolvida.
- RNA do HCV ou antígeno central do HCV (cAg): testes que permitem definir se existe infecção atual ou prévia. Pode ser qualitativo ou quantitativo [carga viral (CV)]. Um único resultado positivo isolado de RNA do HCV não diferencia se a infecção é aguda ou crônica.

A infecção aguda pode ser inferida quando houver soroconversão (anti-HCV inicialmente negativo que se torna positivo) ou se o RNA do HCV for positivo e anti-HCV negativo. Quando não for possível determinar o momento da infecção podemos assumir o diagnóstico de infecção precoce pelo HCV quando um teste anti-HCV positivo tiver sido precedido por um anti-HCV negativo nos doze meses anteriores (**Quadro 1**).

A Hepatite Crônica é definida pela presença do RNA do HCV por mais de 6 meses. Se o resultado do anti-HCV for negativo não há infecção pelo HCV, no entanto, o teste deve ser repetido em 4 a 6 semanas se houver a suspeita de exposição de risco nos últimos seis meses.

**Quadro 1:** Interpretação dos resultados do anti-HCV e do teste RNA-HC.

Anti-HCV	RNA do HCV	Interpretação
Não Reagente (negativo)	Não detectado (negativo)	Sem infecção pelo HCV
Reagente (positivo)	Detectado (positivo)	Infecção aguda ou crônica pelo HCV
Não Reagente (negativo)	Detectado (positivo)	Infecção aguda HCV
Reagente (positivo)	Não Reagente (negativo)	Infecção prévia pelo HCV com cura

Fonte: elaboração própria.

#### 4.3. Avaliação sorológica de crianças de mães com infecção pelo HCV

##### Crianças menores de 18 meses

O exame de escolha para diagnosticar infecção em crianças menores de 18 meses, filhos de mães com infecção pelo HCV é a pesquisa do RNA do HCV, pois os anticorpos maternos (anti-HCV) são transferidos via placentária e podem persistir por até 18 meses. Recomenda-se realizar o HCV-RNA entre 2 e 6 meses de idade. O **teste RNA do HCV positivo** após os 2 meses de idade confirma infecção pelo HCV. Neste caso, deve-se vincular a criança ao serviço de saúde, com consultas periódicas, para conseguir que um número maior de crianças seja tratado quando atingir 3 anos. Um teste anti-HCV negativo realizado após 2 meses de idade exclui diagnóstico de infecção pelo HCV.<sup>20,27,28</sup>

##### Crianças maiores de 18 meses

Crianças maiores de 18 meses, filhos de mães com infecção pelo HCV, que não foram previamente testadas, devem realizar o **teste Anti-HCV**. Se o anti-HCV for positivo, a criança deve ser testada para RNA do HCV; se o RNA do HCV for positivo, realizar acompanhamento e testar novamente aos 3 anos de idade, para definir se houve clareamento espontâneo (RNA do HCV negativo) ou confirmar Hepatite Crônica pelo HCV e iniciar o tratamento. Crianças maiores de 18 meses com anti-HCV negativo, não foram infectadas e não precisam ser acompanhadas.<sup>20,27–29</sup>

#### 4.4. Avaliação pré-tratamento hepatite pelo HCV

A avaliação inicial de crianças com infecção crônica pelo HCV inclui exames para descartar outras causas de doença hepática, para avaliar a gravidade da doença e a presença de manifestações extra-hepáticas. Lembrando que as aminotransferases séricas podem não refletir a gravidade da doença, podendo ser normais mesmo na presença de necroinflamação (**Quadro 2**).<sup>27,30</sup>

As sorologias de HIV, hepatite B (HBV) e hepatite A (HAV) devem ser solicitadas, pois apresentam os mesmos mecanismos de transmissão, podem ter apresentações mais graves nesta população com infecção pelo HCV. É possível a reativação do HBV durante o uso de antiviral de ação direta (DAA, Direct acting antiviral.) Caso as crianças não sejam imunes, há necessidade de vacinação contra HBV e HAV.

Estadiamento da doença hepática deve ser feito na presença de doença crônica através do APRI, FIB4, elastografia, ou biopsia hepática:

- APRI: Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas

Valor de AST (UI/L)

APRI= Limite superior Normal de AST (UI/L)

Contagem de plaquetas (10<sup>9</sup>)

- FIB-4 –Avaliação da fibrose hepática avançada ou cirrose

$$FIB4 = \frac{Idade(anos) \times AST (UI/L)}{Contagem de Plaquetas (10^9) \times \sqrt{ALT (UI/L)}}$$

- A Elastografia é um procedimento não invasivo que permite identificação do estágio de fibrose ou cirrose e sua correlação com o METAVIR
- Ultrassonografia abdominal está indicada na presença de cirrose hepática.

Atualmente a biopsia hepática raramente é realizada.<sup>31,32</sup>

Não é necessário realizar genotipagem para pacientes que usarão esquemas terapêuticos pangenotípicos. A genotipagem deve ser considerada quando o resultado puder mudar o tratamento, por exemplo, na presença de cirrose ou tratamentos prévios.<sup>32</sup>

**Quadro 2:** Exames a serem realizados antes do início do tratamento de crianças com Hepatite C.

Exames gerais	Hemograma completo (HMG)
	Fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT)
	Bilirrubina total (BT) e direta (BD), Razão Normalizada Internacional do tempo de protrombina (RNI), albumina
	Creatinina
Sorologias	Anti-HIV, HBsAg, anti-HBs- anti-HBcAg
Exames para excluir outras doenças hepáticas	Saturação de transferrina, IgG
Estadiamento de doença hepática	APRI, FIB-4, elastografia, ultrassom
HCV-RNA	Na confirmação diagnóstica/ pre-tratamento e 12 semanas após o tratamento

Fonte: elaboração própria.

#### 4.5. Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento da Hepatite Crônica pelo HCV é atingir a cura antes da progressão da doença, normalizar a função hepática, reduzir a inflamação e a necrose, prevenir danos hepáticos, as manifestações extra-hepáticas de longo prazo e diminuir a transmissão durante a adolescência.<sup>3,6,27</sup>. Espera-se também, diminuir o estigma e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.<sup>33</sup>

Até recentemente, os tratamentos disponíveis para o tratamento da Hepatite Crônica pelo HCV tinham como base o interferon, que apresenta baixa resposta e muitos eventos adversos. Com o surgimento dos antivirais de ação direta (DAAs) esses passaram a ser considerados o tratamento de referência para Hepatite Crônica pelo HCV.<sup>3,6,27,29,32,34</sup>

Os DAAs são medicamentos que impedem a replicação do HCV atuando nas chamadas proteínas não estruturais, classificados em inibidores de proteases NS3/4A (previrs), inibidores de proteases NS5B (buvirs) e inibidores NS5A (asvirs). Os DAAs podem ter atividade pangenotípica ou atividade específica para determinados genótipos. Eles são de uso oral, em combinações de doses fixas e utilizados em esquemas terapêuticos curtos, que variam de 8 a 12 semanas. São considerados curativos, eliminando o vírus HCV, com recuperação do dano e da função hepática.<sup>3,6,29</sup>

Segundo a Organização Mundial de saúde e várias associações internacionais, todos os adolescentes e crianças maiores de 3 anos são candidatos a receber tratamento para Hepatite C, independente do estadiamento da lesão hepática. O tratamento também está preconizado em crianças com manifestações extra-hepáticas relacionadas a infecção pelo HCV, como a crioglobulinemia, glomerulonefrite e manifestações cutâneas<sup>3,27,30,32</sup>

O tratamento pode ser oferecido para crianças que receberam tratamento prévio com interferon ou aquelas virgens de tratamento. Os medicamentos sugeridos para crianças de 3 a 11 anos sem cirrose e ou com cirrose compensada são os DAAs pangenotípicos.<sup>3,27,32,35</sup>

- sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) por 12 semanas
- glecaprevir/pibrentasvir (G/P) por 8 semanas
- Sofosbuvir /daclastavir (SOF/DCV) por 12 semanas

O ledipasvir/sofosbuvir pode ser usado em crianças de 3 anos a 11 anos com infecção pelo HCV do genótipo 1,4,5 ou 6, mas é raramente usado quando se dispõe de DAAs pangenotípicos.<sup>3,27,32,35</sup>

A resposta virologia sustentada (RVS) é a medida indireta de avaliação do sucesso do tratamento, sendo definida pela negativação da carga viral (RNA do HCV) em 12 semanas após o final do tratamento, na ausência de reinfeção. A RVS12 ocorre em 97% a 100% das pessoas tratadas com

DAAs. A RVS12 está associada a diminuição das complicações de longo prazo da Hepatite Crônica pelo HCV. A RVS12 deve ser interpretada como cura<sup>3,27,32,35</sup>

O seguimento durante o tratamento tem o objetivo de monitorar a adesão ao tratamento e ocorrência de eventos adversos, que no geral, são pouco frequentes e não graves. Não está indicado a monitorização da carga viral durante o tratamento. Pacientes que atingiram RVS após 12 semanas do final do tratamento e não tem fibrose avançada, não necessitam de seguimento regular para a infecção pelo HCV. A infecção prévia e o tratamento da hepatite C não conferem imunidade e reinfecções podem ocorrer (**Quadro 3**)<sup>3,27,32,36,37</sup>.

**Quadro 3:** Exames a serem realizados durante e após o tratamento de crianças com Hepatite pelo HCV.

Exames	Durante o tratamento com DAAs	Após o tratamento com DAAs
AST, ALT, GGT, BT e BD Hemograma, creatinina, albumina, coagulograma	A cada 28 dias ou conforme indicação clínica	Ao final do tratamento e 12 semanas após o final do tratamento
RNA do HCV (carga viral)	-	12 semanas após o final do tratamento
Avaliação da adesão Orientações	A cada 28 dias ou conforme indicação clínica	-

Fonte: elaboração própria. Legenda: AST – Aspartato Aminotransferase, ALT – Alanina Aminotransferase, Gama-glutamil transferase, BT – Bilirrubina Total, BD – Bilirrubina Direta, RNA – ácido ribonucleico, HCV – vírus da Hepatite C.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O sofosbuvir (SOF) é um inibidor pangenotípico da RNA polimerase NS5B do HCV e o velpatasvir (VEL) é um inibidor do HCV dirigido à proteína NS5A (**Quadro 4**)<sup>38</sup>

**Quadro 4.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Sofosbuvir/velpatasvir
Nome comercial	Epclusa®
Apresentação	Grânulos revestidos (200mg / 50mg) – caixa com 28 sachês
Detentor do registro	Gilead Sciences Farmaceutica do Brasil
Fabricante	Patheon Inc., Mississauga, Ontário, Canadá
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (HCV) em pacientes com 12 anos ou mais ou pesando pelo menos 30 kg*.
Indicação proposta	Tratamento de crianças com Hepatite C de 3 anos a 11 anos 11 meses e 29

	dias, pesando entre 17 kg e 30 kg.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	1 sachê (200mg +50mg) por dia durante 12 semanas
<b>Contraindicações</b>	Hipersensibilidade ao sofosbuvir ou ao velpatasvir ou a qualquer um dos excipientes. Associação com medicamentos indutores fortes da glicoproteína P e/ou indutores fortes do citocromo P450 (ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina)
<b>Cuidados e precauções</b>	Foram reportados casos fatais de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando o medicamento foi associado à amiodarona. Dessa forma, a associação do sofosbuvir/velpatasvir com amiodarona sobre deve ser utilizada quando outros antiarrítmicos não são tolerados ou são contraindicados. Também houve notificação de casos de reativação do vírus da hepatite B durante o tratamento com DAAs. Por este motivo, todos os pacientes que utilizarão DAAs devem ter rastreio de hepatite B. Após o início do tratamento com DAAs, os pacientes com diabetes podem apresentar melhor controle da glicemia, o que pode resultar em hipoglicemia sintomática. Monitorar a glicemia de pacientes diabéticos que iniciem o uso de DAAs, especialmente nos primeiros 3 meses de terapia.
<b>Eventos adversos</b>	As reações adversas incluem vômito (muito frequente), erupção cutânea (frequentes) e angioedema (pouco frequentes).
<b>Patente</b>	O produto possui Processo nº 908749198 com data de depósito em 12/12/2014, data da concessão do registro em 23/05/2017 com vigência até 23/05/2027. <a href="https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&amp;CodPedido=3134950">https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&amp;CodPedido=3134950</a>

Fonte: Gilead Sciences Ltd<sup>38</sup>

O SOF/VEL possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a apresentação de comprimidos revestidos, com indicação para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C em adultos e é distribuído no SUS. A apresentação de grânulos revestidos tem registro nas agências regulatórias Food and Drugs Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA), mas não na Anvisa. A empresa detentora do registro possibilita o licenciamento do medicamento em países de baixa e média renda e está na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>39–41</sup>.

### 5.1. Preço proposto para incorporação

O SOF/VEL na apresentação pediátrica (200mg/50mg, em grânulos) não tem registro na Anvisa, portanto, não há preço definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Desta forma, preço proposto para o medicamento considerou a cotação realizada pelo

Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde, via Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), junto a empresa Gilead Sciences, Inc., efetuada em 16 de dezembro de 2024 (**Quadro 5**).<sup>42</sup>

**Quadro 5.** Preço da tecnologia.

Medicamento	Preço com taxas <sup>1</sup>	Preço unitário em US\$	Preço unitário em R\$ <sup>2</sup>
Sofosbuvir 200mg + Velpatasvir 50mg, grânulos, 28 sachês	US\$520.93	US\$ 490.00	R\$ 2.797,26

Fonte: elaboração própria.

<sup>1</sup> Preço considerando seguro, frete aéreo e impostos.

<sup>2</sup> Preço convertido em reais, considerando o valor de cotação do dólar em 30 de maio de 2025 (R\$ 5,7087)

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para as crianças com Hepatite C crônica, tratadas com SOF/VEL, no âmbito do Sistema Único de Saúde.

### 6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

#### ***Resposta virológica sustentada (12 semanas após o término do tratamento) (RVS12)***

A resposta virológica sustentada após 12 semanas do término do tratamento com SOF/VEL, foi avaliada no ensaio clínico fase II publicado por Jonas et al. (2024)<sup>43</sup>, o qual descreveu este desfecho para o subgrupo de crianças de 3 a 5 anos e para crianças de 6 a 11 anos. Entre 3 e 5 anos, 34 crianças alcançaram RVS12 (83%, IC de 95%: 68 a 93) e, entre as crianças de 6 a 11 anos, houve RVS12 em 68 crianças (93%, IC de 95%: 85 a 98). Para todas as faixas etárias a RVS12 foi de 92,1%. No estudo PANDAA-PED, todas as crianças (n=15, 100%) atingiram RVS12<sup>44</sup>

#### ***Fibrose hepática***

O estudo PANDAA-PED avaliou o efeito do SOF/VEL quanto à variação da fibrose hepática<sup>45</sup>. Foram avaliados 49 participantes, sendo que 48 deles apresentavam escala METAVIR de 0 a 1 antes do tratamento, indicando fibrose hepática ausente ou leve.<sup>45</sup> Apenas uma participante de 13 anos foi classificada como F3 na escala METAVIR indicando fibrose grave, a qual, após o término no tratamento, houve regressão da fibrose hepática para F2 após 12 semanas e F0/1 um ano após o tratamento. Nenhum participante entre 3 e 11 anos apresentava fibrose hepática<sup>45</sup>

#### ***Qualidade de vida***

O estudo PANDAA-PED<sup>46</sup> avaliou a qualidade de vida (QV) das crianças tratadas com SOF/VEL, por meio do instrumento KIDSCREEN-27 (27 itens divididos em 5 dimensões: bem-estar físico, bem-estar psicológico, autonomia e relação com os pais, suporte social e dos pares, escola) aplicado para as crianças com idade superior a 8 anos e para os pais. Os maiores escores indicam melhor percepção de qualidade de vida. A QV foi avaliada antes e após 12 semanas de tratamento. Na percepção crianças, houve melhora em relação ao bem-estar físico antes e após o tratamento [Média: 48,53 (DP 7,86) vs 51,21 (DP 9,51),  $p=0,03$ ]. Em relação à percepção dos pais, não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das dimensões avaliadas pelo KIDSCREEN-27<sup>46</sup>

## 6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

### ***Eventos adversos graves (EAG)***

No estudo de Jonas et al. (2024)<sup>43</sup>, duas crianças no grupo de 6 a 11 anos tiveram EA graves. Uma criança teve constipação, avaliada como não relacionado ao tratamento e outra teve alucinação auditiva após 37 dias de tratamento. Este segundo EA foi considerado associado ao tratamento e levou à descontinuação do tratamento. Não houve relato de EA graves no grupo de crianças entre 3 e 5 anos. No estudo PANDAA-PED, houve relato de 2 EAG, os quais não foram relacionados ao tratamento (broncopneumonia e Yersiniose)<sup>44</sup>.

### ***Eventos Adversos***

Os eventos adversos mais comumente reportados no estudo de Jonas et al. (2024)<sup>43</sup> foram vômito (16%), cefaleia (15%) e tosse (15%) entre as crianças de 6 a 11 anos e vômito (27%), tosse (15%) e febre (15%) entre as crianças de 3 a 5 anos. Dois EA levaram a descontinuação do tratamento entre as crianças de 6 a 11 anos (regurgitação do medicamento no primeiro dia e o EA grave reportado anteriormente). Entre as crianças de 3 a 5 anos, houve descontinuação por EA em uma criança, devido a diminuição do apetite, irritabilidade e regurgitação do medicamento<sup>43</sup>. No estudo PANDAA-PED, 97 eventos adversos entre 39 participantes foram reportados. A maior parte dos EA relatados não foram considerados associados ao tratamento. Os EA mais comumente relatados foram cefaleia, dor abdominal, astenia. Nenhum dos EA relatados levou a descontinuação do tratamento<sup>44</sup>.

## 6.3. Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado a ferramenta *Grading*

of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)<sup>47</sup>. Foram incluídas as comparações entre SOF/VEL e nenhum tratamento (**Quadro 6**). A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos avaliados.

**Quadro 6:** Avaliação da confiança da evidência da comparação sofosbuvir/velpastavir para crianças com idade entre 3 e 11 anos.

Desfechos	Seguimento	Certeza
Resposta virológica sustentada	24 semanas	⊕○○○ Muito baixa
Fibrose hepática	24 semanas	⊕○○○ Muito baixa
Qualidade de vida	24 semanas	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos graves	24 semanas	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos	24 semanas	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: elaboração própria.

#### 6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O uso da combinação SOF/VEL para o tratamento da Hepatite C em crianças, de 3 a 11 anos, avaliado pelos estudos incluídos neste parecer, apontam eficácia e segurança nessa população. Os principais desfechos avaliados envolvem a resposta virológica sustentada (RVS12), fibrose hepática, qualidade de vida (QV), bem como a ocorrência de eventos adversos (EAs) e eventos adversos graves (EAGs).

A eficácia do tratamento foi avaliada por meio da RVS após 12 semanas do término do tratamento (RVS12), com eficácia de 83% em crianças de 3 a 5 anos e 93% em crianças de 6 a 11 anos, com uma taxa geral de RVS12 de 92,1%, considerando todas as faixas etárias.<sup>43</sup> Complementarmente, o estudo PANDAA-PED demonstrou RVS12 de 100% para todas as crianças avaliadas (n = 15)<sup>44</sup>. Em relação à fibrose hepática, o estudo PANDAA-PED avaliou 49 participantes, dos quais 48 apresentavam ausência ou grau leve de fibrose (estágios F0 a F1 na escala METAVIR) antes do início do tratamento<sup>45</sup>. Entre as crianças de 3 a 11 anos, nenhuma apresentou evidência de fibrose significativa antes ou após o tratamento. A qualidade de vida foi outro aspecto avaliado no estudo PANDAA-PED, por meio do instrumento KIDSCREEN-27. Os dados mostraram melhora significativa na dimensão de bem-estar físico segundo a percepção das crianças com idade superior a 8 anos (média antes do tratamento:

48,53 [DP 7,86]; após o tratamento: 51,21 [DP 9,51];  $p = 0,03$ ). No entanto, segundo a avaliação dos pais, não foram observadas mudanças estatisticamente significativas nas dimensões da qualidade de vida avaliadas.<sup>46</sup>

Quanto aos efeitos indesejáveis, o perfil de segurança do SOF/VEL em crianças foi, em geral, favorável. No estudo de Jonas et al. (2024)<sup>43</sup>, dois eventos adversos graves foram registrados no grupo de 6 a 11 anos. Um dos casos, uma alucinação auditiva após 37 dias de tratamento, foi considerado relacionado ao uso da medicação. Entre as crianças de 3 a 5 anos, não foram relatados EAGs.<sup>43</sup> No estudo PANDAA-PED, dois EAGs foram registrados (broncopneumonia e Yersiniose), mas não foram considerados relacionados ao medicamento. Os eventos adversos mais comumente reportados foram vômito, cefaleia, tosse, febre, dor abdominal e astenia, variando conforme a faixa etária.<sup>44</sup> Apesar da maioria dos eventos ser leve e não associada diretamente ao tratamento, houve descontinuação da terapia em alguns casos: duas crianças entre 6 a 11 anos (por regurgitação do medicamento e EAG grave) e uma criança entre 3 e 5 anos (por irritabilidade, perda de apetite e regurgitação).<sup>44</sup>

A limitação das evidências decorre da falta de comparador nos estudos que avaliaram o medicamento nesta população e da certeza da evidência considerada muito baixa para os desfechos de interesse.

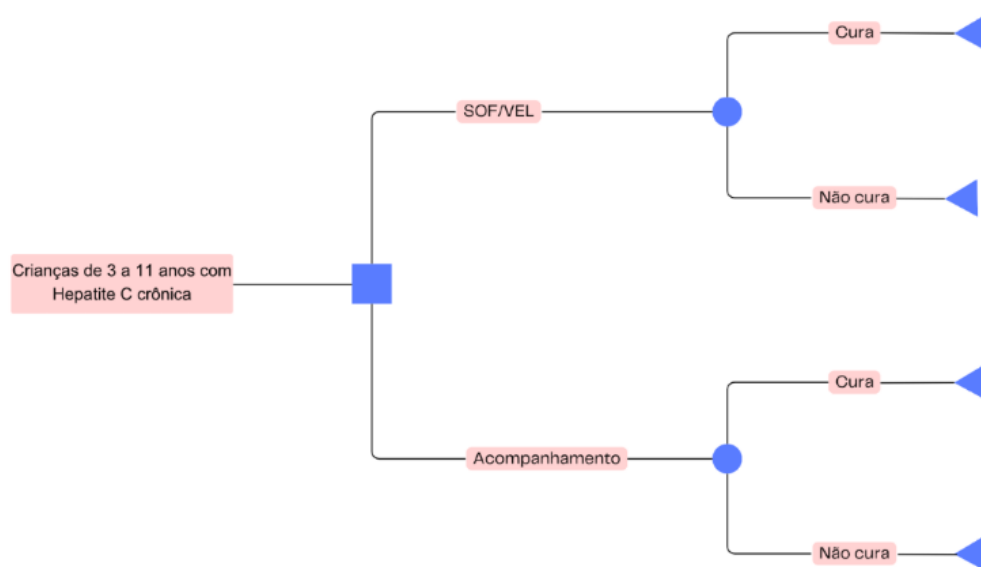
Em síntese, o uso de SOF/VEL em crianças de 3 a 11 anos demonstra alta eficácia, perfil de segurança aceitável e possíveis benefícios clínicos adicionais, como melhora do bem-estar físico e regressão da fibrose hepática em casos isolados. Embora eventos adversos possam ocorrer, incluindo casos raros de gravidade, o balanço risco-benefício permanece favorável para essa faixa etária, especialmente quando considerado o impacto positivo do tratamento na erradicação do HCV.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1. Análise da avaliação econômica

A análise de custo-efetividade foi realizada para estimar a custo-efetividade incremental do SOF/VEL, comparado a nenhum tratamento farmacológico, para crianças com idade entre 3 e 11 anos, com Hepatite C crônica, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Apesar da disponibilidade de alfapeginterferona (AlfaPEG) e ribavirina (RBV), previstas no PCDT da Hepatite C<sup>34</sup>, publicado em 2018, a Organização Mundial da Saúde já não recomenda esquemas terapêuticos baseados nestes medicamentos. Adicionalmente, de acordo com os dados do Ministério da Saúde, a dispensação destes medicamentos não foi realizada para esta faixa etária, após 2018. Dessa forma, o SOF/VEL foi comparado com nenhum tratamento farmacológico, apenas acompanhamento. Adotou-se o modelo de custo-efetividade, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do

Ministério da Saúde<sup>48</sup>, utilizando o modelo de árvore de decisão, considerando que após 12 semanas de tratamento, as crianças com RVS12 são consideradas curadas e podem receber alta dos serviços de atenção especializada (**Figura 1**).



**Figura 1:** Modelo de árvore de decisão para sofosbuvir/velpatasvir comparado a nenhum tratamento farmacológico.

Fonte: elaboração própria.

O horizonte temporal foi de 24 semanas, considerando as 12 semanas de tratamentos com SOF/VEL e avaliação da resposta 12 semanas após o término do tratamento, por meio da resposta virológica sustentada (RVS12). Não foram aplicadas taxas de desconto, considerando o curto prazo em que o desfecho foi avaliado.

A RVS12 foi avaliada como desfecho desta análise, pois na síntese de evidências, os dados para a faixa etária em análise estão limitados a 12 semanas e não houve diferença de qualidade de vida entre os participantes que utilizaram o medicamento neste período. Dessa forma, não é possível extrapolar dados de qualidade de vida para períodos superiores a um ano, inviabilizando a análise por anos de vida ganho com qualidade (AVAQ). Além disso, como as crianças maiores de 30Kg já possuem acesso ao tratamento, não se espera alteração da mortalidade por Hepatite C na faixa etária em análise neste relatório. A obtenção da RVS12 foi considerada cura da Hepatite C. Os dados de eficácia foram obtidos na síntese de evidência a partir do ensaio clínico de fase 2 publicado por Jonas et al. (2024)<sup>43</sup>, as duas faixas etárias: 3 a 5 anos (83%, IC de 95%: 68 a 96) e de 6 a 11 anos (93%, IC de 95%: 85 a 98).

Foram estimados custos médicos diretos com a aquisição do medicamento (sofosbuvir 200mg/velpatasvir 50mg em grânulos), exames laboratoriais (carga viral, enzimas hepáticas, proteínas totais, albumina, bilirrubina total, bilirrubina direta, creatinina, coagulograma e hemograma), de

imagem (ultrassonografia com elastografia) e consultas na atenção especializada. O custo do medicamento foi estimado a partir da cotação realizada pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS)<sup>42</sup>, uma vez que a apresentação de sofosbuvir 200mg/velpatasvir 50mg em grânulos, forma farmacêutica adequada para pacientes pediátricos, não está disponível no Brasil. A cotação foi obtida em dólares e foi realizada a conversão para Real considerando a cotação de 30 de maio de 2025. Os custos dos exames e consultas foram obtidos por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)<sup>49</sup>, competência maio de 2025. Todos os custos foram apresentados em Real (R\$) e foi realizada análise de cenário, considerando o fator de correção de 2,8 para os procedimentos da SIGTAP.

A frequência da realização de consultas pode variar a critério do especialista, mas no modelo foram consideradas cinco consultas para as crianças em tratamento com SOF/VEL e três consultas para as crianças apenas em acompanhamento. Da mesma forma, a frequência e os exames laboratoriais solicitados podem variar entre as crianças com Hepatite C crônica em acompanhamento. Quanto aos exames laboratoriais, foi considerada a realização de avaliação da carga viral 12 semanas após o tratamento para as crianças em uso de SOF/VEL e, na admissão para as crianças que não recebem o tratamento. Quanto aos exames laboratoriais, foi considerada a realização da avaliação das enzimas hepáticas, proteínas totais, albumina, bilirrubina total, bilirrubina direta, creatinina, coagulograma e hemograma na admissão, a cada 28 dias durante o tratamento com SOF/VEL, ao final do tratamento e 12 semanas após o término do tratamento. Para as crianças em acompanhamento, foram previstos os mesmos exames, realizados na admissão e a cada 3 meses. Todas as crianças realizariam uma ultrassonografia com elastografia na admissão. Todos os custos foram apresentados em Real (R\$) e foi realizada análise de cenário, considerando o fator de correção de 2,8 para os procedimentos da SIGTAP.

As análises de sensibilidade foram conduzidas de forma determinística e probabilística. Para o cenário base, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada, representada pelo Diagrama de Tornado, cada parâmetro foi definido de acordo com os valores máximos e mínimos identificados nos estudos e na ausência destas informações, foi assumida a variação de  $\pm 10\%$ . Para análise de sensibilidade probabilística, foram executadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, baseado em distribuições descritas anteriormente, sendo distribuições Beta para probabilidades que variaram de zero a 1 e Gama, para distribuições com valores de zero a infinito. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e por meio tabelas e gráficos de dispersão (custo-efetividade incremental).

No cenário base, razão de custo-efetividade incremental foi de R\$11.379/RVS12 e de R\$11.560/RVS12, considerando o fator de correção de 2,8, para as crianças de 3 a 5 anos e, de

R\$10.031/RVS12 e R\$10.190/RVS12, com fator de correção de 2,8 para as crianças de 6 a 11 anos (Tabela 1).

**Tabela 1:** Razão de custo-efetividade incremental da utilização de sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 5 anos e de 6 a 11 anos com Hepatite C crônica, com e sem fator de correção de 2,8.

Comparadores	3 a 5 anos			6 a 11 anos		
	Custo	Efetividade (RVS12)	RCEI (R\$/RVS12)	Custo	Efetividade (RVS12)	RCEI (R\$/RVS12)
<b>Sem fator de correção</b>						
Sofosbuvir/velpatasvir	R\$ 8.771	0,830		R\$ 8.771	0,930	
Sem tratamento	R\$ 305	0,086		R\$ 305	0,086	
Custo/efetividade incremental	R\$ 8.467	0,744	11.379	R\$ 8.467	0,844	R\$10.031
<b>Com fator de correção de 2,8</b>						
Sofosbuvir/velpatasvir	R\$ 9.454	0,830		R\$ 9.454	0,093	
Sem tratamento	R\$ 853	0,086		R\$ 853	0,086	
Custo/efetividade incremental	R\$ 8.601	0,744	R\$11.560	R\$ 8.601	0,844	R\$10.190

Fonte: elaboração própria.

## 7.2. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada com o objetivo de estimar as consequências financeiras da incorporação do SOF/VEL para o tratamento de crianças com Hepatite C crônica e idade entre 3 e 11 anos, comparando-se a nenhum tratamento farmacológico. A AIO adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde e seguiu a diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde<sup>50</sup>. O horizonte temporal foi de cinco anos.

Os custos com o medicamento foram estimados por meio de cotação realizada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)<sup>42</sup>, uma vez que esta apresentação sofosbuvir 200mg/velpatasvir 50mg em grânulos não está disponível no Brasil. O valor em dólares foi convertido em reais, considerando a cotação do dia 30 de maio de 2025 (R\$5,70).

O cálculo da população elegível ao tratamento considerou as projeções populacionais do IBGE para os anos de 2026 a 2030 para crianças de 3 a 11 anos. Também foram utilizados os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde de crianças que aguardam a disponibilidade do tratamento, considerando cerca de 450 crianças.<sup>10</sup> Somado a estas crianças, foi calculada a estimativa de novas crianças com diagnóstico de Hepatite C a partir dos dados de taxa de detecção de Hepatite C por faixa etária do boletim epidemiológico de hepatites virais publicado em 2024.

No cenário atual, não há disponibilidade de tratamento farmacológico recomendado pela OMS

para o tratamento de crianças entre 3 e 11 anos com peso entre 17 e 30Kg, dessa forma, foram consideradas que as crianças ficariam apenas em acompanhamento. O impacto orçamentário estimado em cinco anos é de R\$ 6.623.886 considerando todos os custos e, de 5.879.360, quando consideramos apenas os custos com SOF/VEL (**Tabela 2**).

**Tabela 2:** Impacto orçamentário da incorporação do sofosbuvir/velpatasvir para crianças de 3 a 11 anos (2026-2030).

Orçamento	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Impacto orçamentário em 5 anos (R\$)
Cenário de referência	428.413	480.471	540.210	611.043	679.316	2.739.453
Cenário alternativo	5.174.709	961.893	1.013.716	1.077.034	1.135.988	9.363.338
Impacto orçamentário	4.746.296	481.422	473.506	465.991	456.672	6.623.886
<b>Custos apenas com medicamentos</b>						
Cenário de referência	-	-	-	-	-	-
Cenário alternativo	4.212.812	427.310	420.284	413.613	405.342	5.879.360
Impacto orçamentário	4.212.812	427.310	420.284	413.613	405.342	5.879.360

Fonte: elaboração própria. Legenda: SPF/VEL - sofosbuvir/velpatasvir

## 8. ACEITABILIDADE

De acordo com os especialistas, as crianças devem passar por um período de avaliação da adesão ao tratamento e alguns centros testam a capacidade de deglutição do medicamento com balas em goma. Desta forma, a criança inicia o tratamento a partir do momento em que consegue deglutir adequadamente as balas.

A aceitabilidade e palatabilidade do medicamento foi avaliada no estudo por Jonas et al. 2024<sup>43</sup>, em que 99% (n=72) das crianças com idade entre 6 e 11 anos, conseguiram engolir o comprimido de placebo de 200/50 mg. Quando receberam o medicamento (dia 1), 83% (n=59) dessas crianças relataram não sentir o gosto do medicamento e 89% (n=63) relataram facilidade em tomar o medicamento. Ao final do tratamento, 84% (n=59) das crianças continuaram informando que não sentiram o gosto do medicamento ou relataram o gosto como palatável, e 100% relataram a facilidade de tomar o medicamento do estudo como aceitável.

Para as crianças menores, com idade entre 3 e 5 anos, a aceitabilidade foi avaliada com a apresentação em grânulos orais de 200/50 mg, em que 69% (n=27) relataram que não sentiram o gosto do medicamento ou classificaram o sabor como palatável e 59% (n=23) relataram facilidade de

administração do medicamento. Na semana 12, 71% (n=22) não sentiram o gosto do medicamento ou acharam o sabor palatável, e 90% (n=28) classificaram como fácil a administração do medicamento. No relato dos pais, 66% (n=23) das crianças acharam o medicamento palatável e 91% (n=31) consideraram aceitável<sup>43</sup>.

## 9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Considerando que o tratamento para Hepatite C, atualmente, é disponibilizado pelo SUS para os pacientes com idade superior a 12 anos ou acima de 30kg, as questões de implementação já estão consolidadas. Trata-se, portanto, de uma demanda não atendida para esta faixa etária. Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e do impacto orçamentário não apontam grande incremento dos recursos necessários para a incorporação da apresentação do medicamento para a população pediátrica.

Destaca-se, entretanto, que o medicamento não possui fabricação em território nacional e não possui registro para uso no Brasil, sendo que a aquisição poderá ser realizada por interveniência da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) em conformidade com o § 5º, do art. 8º da Lei 9.782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais), as quais possibilitam a compra de medicamentos para programas em saúde. A expansão do acesso a tratamentos efetivos de hepatite C para países de baixa e média renda tem sido um esforço da OMS e das indústrias farmacêuticas mundialmente, a partir de iniciativas relacionadas a acordos para licenciamento do medicamento, precificação diferenciada e produção de medicamentos genéricos (Brigham; Narkewicz, 2024).

No entanto, é importante destacar que a indisponibilidade da apresentação de sachês em território nacional traz riscos de desabastecimento do medicamento, além de dificuldades de negociação de preço e dependência da cotação do dólar.

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o esquema terapêutico de crianças com hepatite C de 3 anos a 12 anos, pesando entre 17 kg e 30 kg. A busca foi realizada em 17 de abril de 2025, utilizando-se as seguintes

estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 B171 -Hepatite Viral Aguda C; B182 - Hepatite Viral Crônica C; fases de estudo: 2,3,4; status: autorizado, iniciado e finalizado<sup>52</sup>.
- (2) Clinicaltrials.gov: Hepatitis C virus infection | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Child (birth - 17) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020<sup>53</sup>.
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Hepatitis C virus infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text (child)<sup>54</sup>.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA)<sup>39,40,52</sup>. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence) e CDA (Canada's Drug Agency)<sup>55,56</sup>.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da hepatite C e coinfeções, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, publicada na Portaria nº 84, de 19 de dezembro de 2018, a saber: interferon, peginterferon alfa, daclatasvir, glecaprevir + pibrentasvir, elbasvir + grazoprevir e ribavirin<sup>57</sup>.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram selecionadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de crianças com hepatite C de 3 anos a 12 anos, pesando entre 17 kg e 30 kg.

## 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o manejo da HCV crônica em crianças e adolescentes recomendam a utilização DAAs com perfil pangenotípico para todos os indivíduos com mais de 3 anos de idade, independentemente do grau de fibrose hepática<sup>3</sup>. Entre os esquemas terapêuticos recomendados estão: sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV), com nível de certeza da evidência classificado como alto para adolescentes e crianças maiores, e muito baixo para crianças

pequenas; sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), com certeza da evidência baixa certeza para adolescentes e crianças maiores, e muito baixa para crianças pequenas; e glecaprevir/pibrentasvir (G/P), cuja certeza da evidência é moderada para adolescentes e crianças maiores, e muito baixa para crianças pequenas<sup>3</sup>.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada* (CDA-AMC) publicaram recomendações favoráveis ao uso de SOF/VEL para pacientes adultos em 2017 e 2016, respectivamente. Não foram identificadas recomendações para a população pediátrica<sup>58,59</sup>.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados, apresentados de forma narrativa, para os dois estudos incluídos, demonstrou que a eficácia do SOF/VEL variou de 83% a 100% dependendo da faixa etária, com maior taxa de resposta virológica sustentada após 12 semanas de tratamento para as crianças com idade entre 6 e 11 anos. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos avaliados (RVS12, fibrose hepática, qualidade de vida, eventos adversos graves e eventos adversos).

A análise de custo-efetividade, utilizando um modelo de árvore de decisão, indicou que o tratamento com SOF/VEL possui uma razão custo-efetividade incremental de R\$11.379/RVS12 para as crianças de 3 a 5 anos e, de R\$10.031/RVS12 para as de 6 a 11 anos. A análise de impacto orçamentário, com horizonte de cinco anos, prevê um impacto de R\$ 6.623.886, considerando o atendimento de 450 crianças que atualmente aguardam pelo tratamento e a incidência anual da doença para esta faixa etária.

## 13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 73/2025 esteve aberta durante o período de 15 a 25 de agosto de 2025 e recebeu uma inscrição. A pessoa que se inscreveu se tornou o representante titular.

O representante titular, que se apresentou como presidente do Grupo Otimismo, de apoio a portadores de hepatites, e da Aliança Independente dos Grupos de Apoio (AIGA), mencionou que a demanda de incorporação de sofosbuvir/velpatasvir é urgente e importante. Segundo ele, a disponibilidade de tratamento com alfapeginterferona, no momento, é suficiente apenas para cobrir

a demanda atual até junho de 2026. Com isso, nenhuma criança poderá iniciar tratamento a partir de agora. De acordo com o participante, portanto, se o medicamento em avaliação não for incorporado essa população ficará sem tratamento.

O participante destacou o caráter domiciliar do tratamento como uma vantagem do sofosbuvir/velpatasvir. Como inconveniente, destacou o sabor amargo dos grânulos, que podem provocar a rejeição infantil à ingestão do medicamento. Mencionou, entretanto, que este aspecto pode ser contornado caso o medicamento seja engolido com água ou misturado a alimentos que não necessitam ser mastigados, como um iogurte, por exemplo.

O vídeo da 145ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

#### 14. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

A discussão preliminar dos membros da Conitec se concentrou no fato de que, apesar das limitações apontadas e julgamento de certeza de evidência baixa ou muito baixa, outros fatores como o contexto epidemiológico, o impacto orçamentário e a relevância social podem acarretar em uma recomendação positiva.

Questionou-se o horizonte temporal da análise ser apenas 24 semanas, já que curar a hepatite C na infância traria benefícios por toda a vida do paciente, ao evitar complicações como cirrose, hepatocarcinoma e manifestações extra-hepáticas. O médico especialista informou que cerca de 20% das crianças não tratadas podem evoluir para cirrose, implicando maiores custos para o sistema de saúde. O especialista também alertou para o risco de perda de seguimento dessas crianças ao longo dos anos, especialmente quando se tornam adolescentes e adultos, sem o acompanhamento familiar que facilita o acesso ao tratamento. Ainda nesse tópico, foi destacado que a razão de custo-efetividade incremental real pode ser menor do que a estimada, considerando fatores adicionais como os custos evitados com complicações futuras. A representante explicou que o horizonte temporal de 24 semanas foi escolhido porque o tratamento já está disponível para adolescentes com mais de 30 quilos, e o objetivo da proposta é antecipar o tratamento para crianças menores. Considerando que os adolescentes já seriam tratados, o modelo não incluiu os desfechos de longo prazo, como perda de seguimento ou evolução para cirrose, pois isso exigiria muitas aproximações e tornaria o modelo excessivamente complexo.

Com relação ao preço cotado, a representante do Nats/Unicamp complementou que o valor de R\$ 2.700 corresponde ao preço de uma caixa com 28 sachês, sendo necessário o uso de três caixas para completar o tratamento, o que totaliza aproximadamente R\$ 8.000 por paciente.

Um dos membros questionou sobre outra associação medicamentosa existente — sofosbuvir com daclatasvir — que teria demonstrado eficácia ligeiramente superior. Esclareceu-se que essa associação está incorporada ao SUS para uso em adultos, inclusive fornecida por meio de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). No entanto, não há formulação pediátrica disponível com dosagem adequada, nem estudos conclusivos sobre farmacocinética e farmacodinâmica para a faixa etária.

Os membros questionaram em relação às limitações metodológicas dos estudos incluídos. A representante do Nats/Unicamp respondeu que os principais fatores de preocupação foram o tamanho amostral reduzido, ausência de grupo de comparação, desvios na intervenção pretendida e imprecisão nos resultados. Argumentou-se que, mesmo com tais limitações, a efetividade do tratamento seria significativa e não seria factível incluir grupo controle nesse contexto. Um dos membros argumentou que não bastaria a existência desses vieses, mas seria necessário avaliar se são suficientes para explicar os resultados observados. Um dos membros argumentou que, em alguns casos, a baixa certeza da evidência é motivo para não recomendar a incorporação, enquanto em outros, a decisão favorável é sustentada por uma análise mais ampla, que considera o contexto clínico, os benefícios observados, o impacto orçamentário e a relevância da tecnologia para a população-alvo.

Discutiu-se que o GRADE é um instrumento metodológico que auxilia na tomada de decisão, mas não é, por si só, o determinante para a decisão final. A recomendação sobre a incorporação de uma tecnologia seria construída coletivamente pelos membros, com base em múltiplos fatores, e posteriormente encaminhada para instâncias superiores que deliberam oficialmente. Mesmo em cenários onde as evidências disponíveis são classificadas como frágeis, outras fontes de informação podem contribuir para uma recomendação favorável. Foi destacado que esse pode ser o caso em tela, em que, apesar da baixa certeza formal atribuída às evidências, o conjunto de dados clínicos, contexto epidemiológico, impacto orçamentário e relevância social apontam para uma decisão positiva.

## 15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 145ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 02 de outubro de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do sofosbuvir/velpatasvir 200 mg/50 mg para o tratamento de crianças, com hepatite C, de 3 anos a 11 anos 11 meses e 29 dias, pesando entre 17 kg e 30 kg. Considerou-se que o contexto epidemiológico, o impacto orçamentário e a relevância social do tratamento da hepatite C em crianças podem justificar uma recomendação favorável, apesar de evidências de baixa certeza da evidência.

## 16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 95/2025, disponível no período de 4/11/2025 a 24/11/2025, recebeu uma contribuição de um representante de organização da sociedade civil, que se identificou como homem cisgênero, de raça/etnia branca e informou residir na região Sudeste do país e ter mais de 60 anos.

Com relação à opinião sobre o tema em avaliação, o participante se posicionou favoravelmente à incorporação da tecnologia em avaliação, destacando os seguintes aspectos: efetividade, segurança, superioridade em relação ao tratamento atualmente disponível para a condição de saúde e redução do tempo de tratamento, conforme relatado no formulário:

“É urgente a incorporação do Sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento da hepatite C crônica em crianças de 3 a 11 anos. Absurdo estarmos tratando as crianças com interferon/ribavirina durante 48 semanas, com poucas chances de cura, de aproximadamente 40%, quando, se tratadas com Sofosbuvir/velpatasvir em pellets, são somente 12 semanas de tratamento, com índices de cura de 95% e praticamente sem efeitos colaterais.”

(Representante de organização da sociedade civil)

O participante não apresentou contribuições nos campos experiência com a tecnologia em avaliação e com outras tecnologias para a mesma indicação. Ademais, não foram recebidas informações técnico-científicas sobre aspectos clínicos e econômicos.

## 17. DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIÇÃO FINAL

Durante a 146ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de dezembro de 2025, houve a apresentação da análise qualitativa da consulta pública com apenas uma contribuição favorável à incorporação da tecnologia e não houve submissões técnico-científicas adicionais. Diante do baixo volume de aportes e da ausência de questionamentos, os membros do Comitê chegaram à conclusão de que a consulta pública não contestou a recomendação preliminar. Assim, o Comitê de Medicamentos manteve, por unanimidade e sem conflitos de interesse, a decisão favorável à incorporação do sofosbuvir/velpatasvir para tratamento da hepatite C crônica em crianças de 3 a 11 anos.

## 18. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes

na 146ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de dezembro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do sofosbuvir/velpatasvir 200 mg/50 mg para o tratamento da Hepatite C crônica em crianças de 3 a 11 anos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1059/2025.

## 19. REFERÊNCIAS

1. Kimberlin DW., Banerjee Ritu, Barnett Elizabeth, Lynfield Ruth, Sawyer MH. Red book : 2024-2027 report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics; 2024.
2. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. Vol. 44, Gastroenterology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 717–34.
3. World Health Organization - WHO. Updated Recommendations on Treatment of Adolescents and Children with Chronic HCV Infection : Policy Brief. World Health Organization; 2022.
4. Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(4):374–92.
5. Melikoki V, Kourlaba G, Kanavaki I, Fessatou S, Papaevangelou V. Seroprevalence of Hepatitis C in Children Without Identifiable Risk-Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72(6):E140–8.
6. Indolfi G, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Sayed MH El, Fischler B, Sokal E, et al. ESPGHAN recommendations on treatment of chronic hepatitis C virus infection in adolescents and children including those living in resource-limited settings. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024;78(4):957–72.
7. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Vol. 61, Journal of Hepatology. Elsevier B.V.; 2014. p. S45–57.
8. Stinco M, Bartolini E, Veronese P, Rubino C, Moriondo M, Ricci S, et al. Epidemiology and Natural History of Childhood-Acquired Chronic Hepatitis C: A Single-Center Long-Term Prospective Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;75(2):E2–7.
9. Dugan E, Blach S, Biondi M, Cai Z, DePaola M, Estes C, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in women of childbearing age in 2019: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/AIDS THV e ISTransmissíveisCG de HVirais. Requerimento para incorporação, ampliação ou exclusão de medicamentos, produtos para saúde ou procedimentos no SUS. Sofosbuvir/Velpatasvir. Brasília; 2025 abr.
11. Guntipalli P, Pakala R, Gara SK, Ahmed F, Bhatnagar A, Endaya Coronel MK, et al. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021;84(4):637–56.
12. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. 2014; Disponível em: [www.esri.com](http://www.esri.com).
13. Yadav SR, Goldman DA, Murray KF. Hepatitis C: Current State of Treatment in Children. Vol. 68, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 1321–31.
14. Jarasvaraparn C, Hartley C, Karnsakul W. Updated Clinical Guidelines on the Management of Hepatitis C Infection in Children. Vol. 13, *Pathogens*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
15. Stinco M, Bartolini E, Veronese P, Rubino C, Moriondo M, Ricci S, et al. Epidemiology and Natural History of Childhood-Acquired Chronic Hepatitis C: A Single-Center Long-Term Prospective Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(2):E2–7.
16. Pott H, Theodoro M, de Almeida Vespoli J, Senise JF, Castelo A. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. Vol. 224, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 125–30.
17. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(6):765–73.
18. Sperry AB, Bennett A, Wen J. Hepatitis B and C in Children. Vol. 26, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2022. p. 403–20.
19. Karnsakul W, Schwarz KB. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents. Vol. 26, *Journal of Viral Hepatitis*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1034–9.

20. Sandul AL, Wester C, Panagiotakopoulos L. Testing Infants and Children With Perinatal Exposure to Hepatitis C Virus. *Am Fam Physician* [Internet]. 2024 [citado 19 de junho de 2025];110(3). Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2024/0900/editorial-perinatal-exposure-hepatitis-c-virus.html>
21. Ades AE, Gordon F, Scott K, Collins IJ, Thorne C, Pembrey L, et al. Spontaneous Clearance of Vertically Acquired Hepatitis C Infection: Implications for Testing and Treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(5):913–9.
22. Modin L, Arshad A, Wilkes B, Benselin J, Lloyd C, Irving WL, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol*. 2019;70(3):371–8.
23. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1900–7.
24. Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, Ushijima K, Suzuki M, Miyoshi Y, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):419–26.
25. Pokorska-Śpiewak M, Marczyńska M. HBV and HCV Infection in Children and Adolescents. Vol. 11, *Vaccines*. MDPI; 2023.
26. Indolfi G, Bartolini E, Olivito B, Azzari C, Resti M. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in treatment-naïve children with chronic hepatitis C virus infection. Vol. 2012, *Clinical and Developmental Immunology*. 2012.
27. American Association for the Study of Liver Diseases. Infectious Disease Society of America. HCV in Children [Internet]. 2022 [citado 19 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children>
28. Panagiotakopoulos L, Sandul AL, Connors EE, Foster MA, Nelson NP. CDC Recommendations for Hepatitis C Testing Among Perinatally Exposed Infants and Children — United States, 2023 [Internet]. 2023. Disponível em: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7204a1.htm?s\\_cid=rr7204a1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7204a1.htm?s_cid=rr7204a1_w)
29. Honegger JR, Gowda C. Defer no more: advances in the treatment and prevention of chronic

- hepatitis C virus infection in children. Vol. 35, Current Opinion in Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 468–76.
30. The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three Broad Modalities in the Natural History of Vertically Acquired Hepatitis C Virus Infection. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 1º de julho de 2005;41(1):45–51. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/41/1/45/325001>
  31. Nielsen J, Christensen VB, Borgwardt L, Rasmussen A, Østrup O, Kjær MS. Prognostic molecular markers in pediatric liver disease – Are there any? Vol. 1865, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. Elsevier B.V.; 2019. p. 577–86.
  32. American Association for the Study of Liver Diseases. Infectious Disease Society of America. Hepatitis C. 24 de outubro de 2023 [citado 19 de junho de 2025]; Disponível em: <https://www.aasld.org/practice-guidelines/hepatitis-c>
  33. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, Jonas MM, Mohan P, Molleston JP, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: Quality of life, cognitive, and emotional outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(3):341–7.
  34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância P e C das IST do H e das HVirais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções [Internet]. Brasília; 2019 [citado 19 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/hepatites/pcdt-da-hepatite-c/view>
  35. Leung DH, Squires JE, Jhaveri R, Kerkar N, Lin CH, Mohan P, et al. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71(3):407–17.
  36. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Ratziu V, Ding X, et al. Concordance of Sustained Virological Response 4, 12, and 24 Weeks Post-Treatment With Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C Virus. 2014;
  37. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia E, Hedskog C, Martin R, Chodavarapu K, et al. Late relapse versus HCV reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. 2016.

38. Gilead Sciences Ltd. Epclusa [Internet]. London; 2024 [citado 19 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11956/smpc>
39. F D A - U S Food and Drug Administration. Página Inicial da FDA. 7 de julho de 2025; Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
40. EMA – European Medicines Agency. Página Inicial da EMA. 7 de julho de 2025; Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
41. World Health Organization. Lists of Essential Medicine. Sofosbuvir + velpatasvir [Internet]. 2021. Disponível em: <https://list.essentialmeds.org/recommendations/505>
42. Pan American Health Organization (PAHO/WHO). Regional Office of the World Health Organization. Estimado de Precios. Sofosbuvir 200mg + Velpatasvir 50mg, Granule(Coated), 28 sachet box. Washington; 2024 dez.
43. Jonas MM, Romero R, Rosenthal P, Lin CH, Verucchi G, Wen J, et al. Sofosbuvir–velpatasvir in children 3–17 years old with hepatitis C virus infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024;78(6):1342–54.
44. Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, Aniszewska M, Pluta M, Dobrzeniecka A, Marczyńska M, et al. Efficacy and safety of treatment with sofosbuvir/velpatasvir in patients aged 6–18 years with chronic hepatitis C—Results of the PANDAA-PED study. Liver International. 2023;43(9).
45. Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, Aniszewska M, Pluta M, Dobrzeniecka A, Marczyńska M, et al. Changes in liver stiffness and steatosis in children after successful treatment with sofosbuvir/velpatasvir: Results of the PANDAA-PED study. Clin Exp Hepatol. 2025;11(1):45–51.
46. Pokorska-Śpiewak M, Dobrzeniecka A, Talarek E, Aniszewska M, Pluta M, Marczyńska M, et al. Health-related Quality of Life in Children and Adolescents after Successful Treatment of Chronic Hepatitis C with Sofosbuvir/Velpatasvir: One-year Outcomes. Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 1º de maio de 2024 [citado 12 de maio de 2025]; Disponível em: [https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2025/05000/health\\_related\\_quality\\_of\\_life\\_in\\_children\\_and.5.aspx](https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2025/05000/health_related_quality_of_life_in_children_and.5.aspx)
47. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook [Internet]. 2013. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e T. DIRETRIZES

- METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 11 de abril de 2025]. 1–134 p. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf/view)
49. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. Ministério da Saúde. 2025 [citado 19 de junho de 2025]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [citado 11 de abril de 2025]. 1–74 p. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto-1.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view)
51. Brigham D, Narkewicz M. Profile of Sofosbuvir and Velpatasvir Combination in the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Adolescents: Current Evidence. *Ther Clin Risk Manag*. janeiro de 2024;Volume 20:1–7.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. 20 de junho de 2025; Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>.
53. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 30 de abril de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
54. Cortellis Clarivate Analytics. “Drug Report”. 20 de junho de 2025; Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
55. National Institute for Health and Care Excellence. Página Inicial do Nice [Internet]. [citado 22 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
56. CDA-AMC-Canada’s Drug Agency L’Agence des médicaments du Canada. Página Inicial da CDA. 7 de julho de 2025; Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

57. Ministério da Saúde. Portaria nº84, de 19 de dezembro de 2018. Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfeções, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt\\_hepatitec\\_e\\_coinfeccoes\\_2018.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_hepatitec_e_coinfeccoes_2018.pdf)
58. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Recommendations | Sofosbuvir–velpatasvir for treating chronic hepatitis C | Guidance | NICE [Internet]. 2017 [citado 9 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta430/chapter/1-Recommendations>
59. Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada. SOFOSBUVIR/VELPATASVIR (Epclusa — Gilead Sciences Canada, Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Virus Infection in Adults. 2016.

## Parecer Técnico Científico

**Sofosbuvir/Velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com  
Hepatite C crônica**

Junho de 2025

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica, demandada Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Unicamp (NATS HC Unicamp), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da associação sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** O uso de sofosbuvir/velpatasvir é eficaz e seguro, quando comparado a nenhum tratamento farmacológico, para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com HCV crônica?

**População-alvo:** Crianças entre 3 e 11 anos com diagnóstico de Hepatite C crônica.

**Tecnologia:** Sofosbuvir/velpatasvir

**Comparador:** Nenhum tratamento farmacológico, apenas acompanhamento

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** No mês de abril de 2025 foi realizada busca nas bases de dados Pubmed, EMBASE e Cochrane Library de estudos de avaliação da eficácia e segurança do sofosbuvir/velpatasvir para crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica. Foram identificados dois estudos de braço único que incluiu a população-alvo. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I e considerado crítico para todos os desfechos.

**Síntese das evidências:** A eficácia do tratamento foi avaliada por meio da RVS após 12 semanas do término do tratamento (RVS12), com eficácia de 83% em crianças de 3 a 5 anos e 93% em crianças de 6 a 11 anos, com uma taxa geral de RVS12 de 92,1%, considerando todas as faixas etárias. Complementarmente, o estudo PANDAA-PED demonstrou RVS12 de 100% para todas as crianças avaliadas. Entre as crianças de 3 a 11 anos, nenhuma apresentou evidência de fibrose antes ou após o tratamento. Na avaliação da qualidade de vida, os dados mostraram melhora significativa na dimensão de bem-estar físico de acordo a percepção das crianças com idade superior a 8 anos (média antes do tratamento: 48,53 [DP 7,86]; após o tratamento: 51,21 [DP 9,51];  $p = 0,03$ ). No entanto, segundo a avaliação dos pais, não foram observadas mudanças estatisticamente significativas nas dimensões da qualidade de vida avaliadas. Quanto aos efeitos indesejáveis, o perfil de segurança do SOF/VEL em crianças foi, em geral, favorável. Foram relatados dois eventos adversos graves no grupo de crianças com idade entre 6 e 11 anos e apenas um dos casos, uma alucinação auditiva após 37 dias de tratamento, foi considerado relacionado ao uso da medicação. Entre as crianças de 3 a 5 anos, não foram relatados EAGs. No estudo PANDAA-PED, dois eventos adversos graves foram registrados (broncopneumonia e Yersiniose), mas não foram considerados relacionados à medicação. Os eventos adversos mais comumente reportados foram vômito, cefaleia, tosse, febre, dor abdominal e astenia, variando conforme a faixa etária. Apesar da maioria dos eventos ser leve e não associada diretamente ao tratamento, houve descontinuação da terapia em alguns casos: duas crianças entre 6 a 11 anos (por regurgitação do medicamento e EAG grave) e uma criança entre 3 e 5 anos (por irritabilidade, perda de apetite e regurgitação). Os dois estudos selecionados foram considerados com risco de viés crítico para todos os desfechos. Como são estudos de braço único, não houve randomização ou ajustes para fatores de confusão. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos, devido ao risco de viés e imprecisão.

#### Qualidade da evidência (GRADE):

Resposta virológica sustentada	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(x) Muito baixa
Fibrose hepática	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(x) Muito baixa
Qualidade de vida	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(x) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(x) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(x) Muito baixa

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C (HCV) crônica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia pela Coordenação-Geral de Vigilância das Hepatites Virais do Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

**Pergunta:** O uso de sofosbuvir/velpatasvir é eficaz e seguro, quando comparado a nenhum tratamento, para crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica? (**Quadro 1**)

**Quadro 1:** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

<b>População</b>	Crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Sofosbuvir/velpatasvir
<b>Comparador</b>	Nenhum tratamento
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<b>Primários</b> Resposta viral sustentada após 12 semanas do término do tratamento (RVS12) Fibrose hepática Eventos adversos graves Qualidade de vida  <b>Secundários</b> Eventos adversos
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos não randomizados

Fonte: elaboração própria

### 5.1 População

Foram incluídos estudos envolvendo crianças com idades entre 3 e 11 anos e/ou com peso entre 17 e 30kg, com diagnóstico de Hepatite C crônica.

## 5.2 Intervenção

Foram considerados estudos que avaliaram sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), na dose de 200mg/50mg, para crianças com idade entre 3 e 11 anos e/ou peso entre 17kg e 30kg, administrado uma vez ao dia, por 12 semanas.

## 5.3 Comparador

Apesar da alfapecuinterferona 2a (PEG-IFN- $\alpha$ 2a) e a ribavirina (RBV) estarem citadas no PCDT de Tratamento de Hepatite C em crianças e adolescentes<sup>1,2</sup>, estes medicamentos não são recomendados pela Organização Mundial da Saúde devido às altas taxas de falha e eventos adversos<sup>3</sup>. Soma-se a isso a notificação de interrupção da fabricação da ribavirina no Brasil<sup>2</sup>. Após o surgimento dos antivirais de ação direta (DAAs), o uso de esquemas baseados em PEG-IFN- $\alpha$ 2a e RBV foram contraindicados.<sup>1</sup> Por este motivo, optou-se pela comparação do SOF/VEL com nenhum tratamento farmacológico, apenas acompanhamento.

## 5.4 Desfechos

### Primários

Resposta virológica sustentada (RVS12): ausência do RNA do vírus HCV no soro 12 semanas ou mais após a conclusão do tratamento, avaliada pela quantificação do RNA viral em concentração menor que o limite de quantificação inferior do teste utilizado. Este desfecho é considerado como cura da HCV.

Fibrose hepática: avaliada pela ultrassonografia com elastografia hepática para obtenção da medida de rigidez hepática em Kilopascal (kPa), por meio da escala METAVIR, para classificação do grau de fibrose: sem fibrose ou leve (F0/1), moderada (F2), grave (F3) e cirrose (F4).

Qualidade de vida: avaliada por instrumentos previamente validados para a população pediátrica, como o KIDSCREEN-27 que consiste em 27 itens divididos em 5 dimensões: bem-estar físico, bem-estar psicológico, autonomia e relação com os pais, suporte social e dos pares, escola. As respostas são avaliadas em escala *Likert* com cinco pontos que varia de nunca a sempre. Os maiores escores indicam melhor percepção de qualidade de vida. A versão utilizada pelos pais utiliza a mesma estrutura, mas avalia a qualidade de vida das crianças sob a perspectiva dos pais.

Eventos adversos graves: número de pacientes com eventos adversos graves.

## Secundários

Eventos adversos: número de pacientes com eventos adversos.

### 5.5 Tipos de estudo

Foram considerados estudos do tipo revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e observacionais, incluindo, estudos não randomizados, caso-controle e coorte.

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, a busca foi realizada em 28 de abril de 2025, nas bases de dados Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library. O **Quadro 2** detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

**Quadro 2:** Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Bases de dados	Estratégias de busca	Publicações
MEDLINE (Pubmed)	<b>#1</b> (("Child"[MeSH Terms]) OR ("Child"[Title/Abstract])) OR ("Children"[Title/Abstract]) <b>2.782.194</b>	65
	<b>#2</b> (((("Child, Preschool"[MeSH Terms]) OR ("Child, Preschool"[Title/Abstract])) OR ("Preschool Child"[Title/Abstract])) OR ("Children, Preschool"[Title/Abstract])) OR ("Preschool Children"[Title/Abstract]) <b>1.036.617</b>	
	<b>#3</b> #1 OR #2 <b>2.782.194</b>	
	<b>#4</b> (((("sofosbuvir-velpatasvir drug combination"[Supplementary Concept]) OR ("sofosbuvir-velpatasvir drug combination"[Title/Abstract])) OR ("sofosbuvir velpatasvir drug combination"[Title/Abstract])) OR ("sofosbuvir, velpatasvir drug combination"[Title/Abstract])) OR ("Epclusa"[Title/Abstract]) <b>124</b>	
	<b>#5</b> (((((((("Sofosbuvir"[MeSH Terms]) OR ("Sofosbuvir"[Title/Abstract])) 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"[Title/Abstract])) OR ("PSI 7977"[Title/Abstract])) OR ("7977, PSI"[Title/Abstract])) OR ("PSI-7977"[Title/Abstract])) OR ("PSI7977"[Title/Abstract])) OR ("GS-7977"[Title/Abstract])) OR ("GS7977"[Title/Abstract])) OR ("GS 7977"[Title/Abstract])) OR ("Sovaldi"[Title/Abstract]) <b>3.929</b>	

	<p>#6 ("velpatasvir"[Supplementary Concept]) OR ("velpatasvir"[Title/Abstract]) OR ("GS-5816"[Title/Abstract]) <b>716</b></p> <p>#7 #5 AND #6 <b>680</b></p> <p>#8 #4 OR #7 <b>707</b></p> <p>#9 #3 AND #8 <b>65</b></p>																																																																																					
EMBASE	<p>#1 ('child'/exp OR 'child':ti,ab OR 'children':ti,ab OR 'preschool child'/exp OR 'child, preschool':ti,ab OR 'pre-school child':ti,ab OR 'pre-school going children':ti,ab OR 'pre-schooler':ti,ab OR 'pre-schoolers':ti,ab OR 'preschool child':ti,ab OR 'preschool child institution':ti,ab OR 'preschooler':ti,ab) AND ('sofosbuvir plus velpatasvir'/exp OR 'epclusa':ti,ab OR 'gs 5816 plus sofosbuvir':ti,ab OR 'sofosbuvir plus gs 5816':ti,ab OR 'sofosbuvir plus velpatasvir':ti,ab OR 'sofosbuvir/velpatasvir':ti,ab OR 'velpatasvir plus sofosbuvir':ti,ab OR 'velpatasvir/sofosbuvir':ti,ab) <b>198</b></p> <p>#2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) <b>112</b></p>	112																																																																																				
The Cochrane Library	<table border="0"> <tr> <td>#1</td><td>MeSH descriptor: [Child] explode all trees</td><td>81702</td></tr> <tr> <td>#2</td><td>Children</td><td>217572</td></tr> <tr> <td>#3</td><td>MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees</td><td>39573</td></tr> <tr> <td>#4</td><td>Preschool Children</td><td>49819</td></tr> <tr> <td>#5</td><td>Preschool Child</td><td>49819</td></tr> <tr> <td>#6</td><td>Children, Preschool</td><td>49819</td></tr> <tr> <td>#7</td><td>{OR #1-#6}</td><td>217572</td></tr> <tr> <td>#8</td><td>sofosbuvir-velpatasvir drug combination</td><td>63</td></tr> <tr> <td>#9</td><td>sofosbuvir velpatasvir drug combination</td><td>86</td></tr> <tr> <td>#10</td><td>sofosbuvir, velpatasvir drug combination</td><td>86</td></tr> <tr> <td>#11</td><td>Epclusa</td><td>11</td></tr> <tr> <td>#12</td><td>{OR #8-#11}</td><td>96</td></tr> <tr> <td>#13</td><td>MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees</td><td>372</td></tr> <tr> <td>#14</td><td>7977, PSI</td><td>19</td></tr> <tr> <td>#15</td><td>PSI 7977</td><td>19</td></tr> <tr> <td>#16</td><td>PSI-7977</td><td>18</td></tr> <tr> <td>#17</td><td>PSI79770</td><td></td></tr> <tr> <td>#18</td><td>GS 7977</td><td>27</td></tr> <tr> <td>#19</td><td>GS7977 1</td><td></td></tr> <tr> <td>#20</td><td>GS-7977</td><td>24</td></tr> <tr> <td>#21</td><td>Sovaldi</td><td>25</td></tr> <tr> <td>#22</td><td>{OR #13-#21}</td><td>410</td></tr> <tr> <td>#23</td><td>velpatasvir</td><td>183</td></tr> <tr> <td>#24</td><td>GS-5816</td><td>32</td></tr> <tr> <td>#25</td><td>#23 OR #24</td><td>194</td></tr> <tr> <td>#26</td><td>#22 AND #25</td><td>70</td></tr> <tr> <td>#27</td><td>#12 OR #26</td><td>129</td></tr> <tr> <td>#28</td><td>#7 AND #27</td><td>11</td></tr> </table>	#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81702	#2	Children	217572	#3	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	39573	#4	Preschool Children	49819	#5	Preschool Child	49819	#6	Children, Preschool	49819	#7	{OR #1-#6}	217572	#8	sofosbuvir-velpatasvir drug combination	63	#9	sofosbuvir velpatasvir drug combination	86	#10	sofosbuvir, velpatasvir drug combination	86	#11	Epclusa	11	#12	{OR #8-#11}	96	#13	MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees	372	#14	7977, PSI	19	#15	PSI 7977	19	#16	PSI-7977	18	#17	PSI79770		#18	GS 7977	27	#19	GS7977 1		#20	GS-7977	24	#21	Sovaldi	25	#22	{OR #13-#21}	410	#23	velpatasvir	183	#24	GS-5816	32	#25	#23 OR #24	194	#26	#22 AND #25	70	#27	#12 OR #26	129	#28	#7 AND #27	11	1 Cochrane review 10 trials
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81702																																																																																				
#2	Children	217572																																																																																				
#3	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	39573																																																																																				
#4	Preschool Children	49819																																																																																				
#5	Preschool Child	49819																																																																																				
#6	Children, Preschool	49819																																																																																				
#7	{OR #1-#6}	217572																																																																																				
#8	sofosbuvir-velpatasvir drug combination	63																																																																																				
#9	sofosbuvir velpatasvir drug combination	86																																																																																				
#10	sofosbuvir, velpatasvir drug combination	86																																																																																				
#11	Epclusa	11																																																																																				
#12	{OR #8-#11}	96																																																																																				
#13	MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees	372																																																																																				
#14	7977, PSI	19																																																																																				
#15	PSI 7977	19																																																																																				
#16	PSI-7977	18																																																																																				
#17	PSI79770																																																																																					
#18	GS 7977	27																																																																																				
#19	GS7977 1																																																																																					
#20	GS-7977	24																																																																																				
#21	Sovaldi	25																																																																																				
#22	{OR #13-#21}	410																																																																																				
#23	velpatasvir	183																																																																																				
#24	GS-5816	32																																																																																				
#25	#23 OR #24	194																																																																																				
#26	#22 AND #25	70																																																																																				
#27	#12 OR #26	129																																																																																				
#28	#7 AND #27	11																																																																																				
Total		188																																																																																				

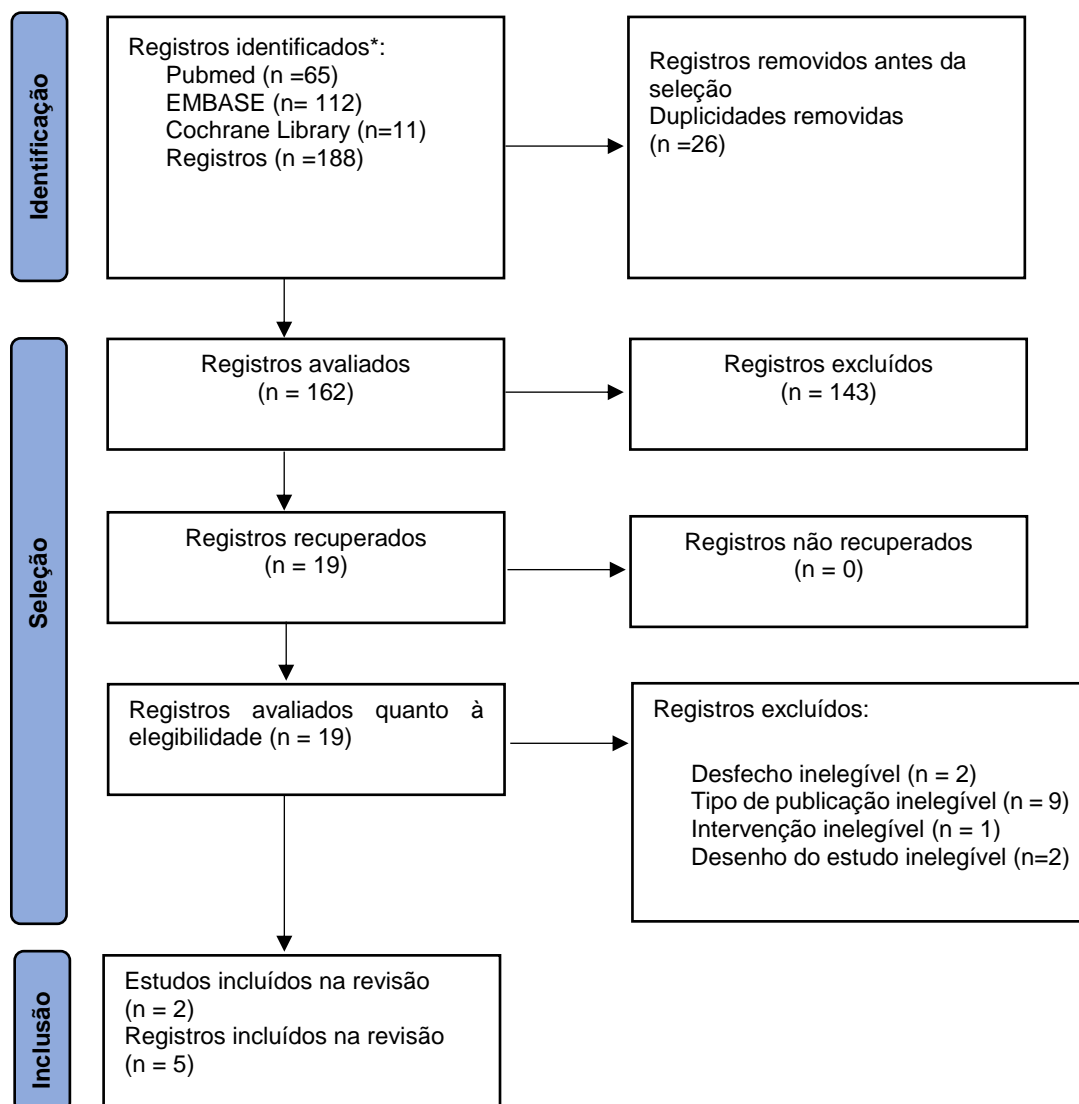
Fonte: elaboração própria

## 6.2 Seleção de estudos

CrITÉRIOS de inclusão: Foram incluídos estudos envolvendo crianças de 3 a 11 anos, com ou sem grupo comparador. Não houve restrição de idioma ou fase do estudo.

CrITÉRIOS de exclusão: Foram excluídos resumos de congresso.

A **Figura 1** apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.



**Figura 1:** Fluxograma da seleção dos estudos  
Fonte: Elaboração própria.

### 6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos dois estudos de braço único e cinco publicações destes estudos<sup>4-7</sup>, os quais estão apresentados e caracterizados no **Quadro 3**. De forma mais detalhada, os estudos foram apresentados de forma individual.

Estudo de fase II, aberto, com 216 crianças e adolescentes com Hepatite C crônica, de 3 a 17 anos, de qualquer genótipo, que foram recrutados em centros de tratamento nos Estados Unidos (22 centros), Itália (3 centros), Reino Unido (2 centros) e Bélgica (1 centro). As doses de SOF/VEL variaram de acordo com a faixa etária e o peso, sendo 150mg/37,5mg para crianças de 3 a 5 anos, 200mg/50mg para crianças de 6 a 11 anos e 400mg/100mg para adolescentes de 12 a 17 anos. Foram incluídos pacientes sem tratamento prévio e que foram tratados com estratégias baseadas em interferon associados a RBV e/ou inibidor de protease. Foram excluídas as crianças e adolescentes com plaquetas < 50.000/m<sup>3</sup>, albumina <3,5g/dL, ALT/AST > 10xULN, hepatocarcinoma, coinfeção (Hepatite A, Hepatite B, HIV), abuso de álcool ou drogas nos últimos 12 meses e doença psiquiátrica (tentativa de suicídio, hospitalização ou outras doenças psiquiátricas) nos últimos cinco anos. Dos 216 pacientes incluídos no estudo, 204 completaram o estudo, sendo 35 com idade entre 3 e 5 anos, 69 com idade entre 6 e 11 anos e 98 entre 12 e 17 anos. Os desfechos avaliados incluíram RVS12, eventos adversos, avaliação farmacocinética, aceitabilidade e palatabilidade. De forma geral, o SOF/VEL foi bem tolerado pelas crianças e adolescentes.

Entre as crianças de 3 a 5 anos (n=41), a mediana de idade foi de 4 anos, 59% (n=24) sexo feminino, 78% (n=32) brancas, 93% (n=38) procedentes dos Estados Unidos, mediana de peso de 19Kg (13-35), genótipo 1a (71%, n=29), sem tratamento prévio (n=41, 100%), 24% sem cirrose. A RVS12 foi de 83% (IC de 95%: 68 a 93) e os eventos adversos mais frequentes nesta faixa etária foram hiperatividade, tosse, pirexia e diminuição de apetite.

Na faixa etária de 6 a 11 anos (n=73), a mediana de idade foi de 8 anos, 52% (n=38) sexo feminino, 90% (n=66) brancas, 78% (n=57) procedentes dos Estados Unidos, mediana de peso de 27Kg (18-78), genótipo 1a (64%, n=47), sem tratamento prévio (n=69, 95%), 43% sem cirrose. A RVS12 foi de 93% (IC de 95%: 85 a 98) e os eventos adversos mais frequentes nesta faixa etária foram vômito, cefaleia, tosse, constipação e alucinações auditivas, sendo que dois pacientes descontinuaram o tratamento por eventos adversos.

#### **PANDAA-PED <sup>5-7</sup>**

Estudo de coorte, com crianças e adolescentes de 6 a 18 anos, com Hepatite C crônica, que utilizaram SOF/VEL em doses fixas. Foram incluídos crianças e adolescentes com peso mínimo de 17kg, independente do genótipo, tratamento antiviral prévio e extensão da fibrose hepática. Os critérios de exclusão foram RNA do HCV indetectável no soro sanguíneo, gravidez ou amamentação, uso de álcool e drogas e coadministração de medicamentos com potencial para interação medicamentosa com os

DAA. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o peso corporal: 17 e <30Kg, que receberam 200mg/50 mg de SOF/VEL uma vez ao dia, e pacientes com peso ≥30 kg, que foram tratados com a dose de 400mg/100 mg de SOF/VEL. Para todos os pacientes, a duração do tratamento foi de 12 semanas e todas foram monitoradas a cada 4 semanas durante o tratamento, ao final do tratamento, 12 e 52 semanas após o término do tratamento. As crianças e adolescentes foram avaliadas clinicamente, bioquímica (ALT, AST, BT) e carga viral do HCV em todas as consultas. Os desfechos incluíram RVS12, recidiva, eventos adversos, fibrose hepática e efeitos a longo prazo sobre o crescimento. A fibrose hepática foi avaliada utilizando elastografia e o resultado da medida da rigidez hepática (MSF) foi avaliado em quilopascals (kPa). O grau de fibrose hepática foi expresso por meio da escala METAVIR, de acordo com os pontos de corte da escala Castera TE, como segue: sem fibrose a leve (F0-F1), MSF até 7,0 kPa; fibrose moderada (F2), MSF de 7,1 a 9,4 kPa; fibrose grave (F3), MSF de 9,5 a 12,4 kPa; e cirrose (F4), MSF ≥ 12,5 kPa.<sup>15</sup>

Entre as crianças com **peso entre 17 e <30Kg (n=15)**, a mediana de idade foi de 7 anos (IQR 6-8), 55% (n=8) sexo feminino, mediana de peso de 25Kg (IQR 22-27), genótipo 1b (80%, n=12), sem tratamento prévio (n=15, 100%), sem cirrose (100%). A RVS12 foi de 100% (IC de 95%: 68 a 93) e os eventos adversos ocorreram em 40% (n=20) das crianças. As crianças e adolescentes com mediana de idade de 12 anos (IQR 9,5-13) tiveram mais eventos adversos quando comparadas às crianças com mediana de idade de 9 anos (IQR 8-11) (p = 0,008). Foram relatados dois eventos adversos graves, não relacionados ao medicamento (1 broncopneumonia e 1 Yersinose) e ambos os pacientes necessitaram de hospitalização. Os sintomas mais comumente relatados foram cefaleia, dor abdominal e astenia.

**Quadro 3:** Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Autor, ano (registro – nome)	Estudo/Desenho do estudo/Origem (financiamento)	População (número de participantes)	Duração do estudo	Intervenção	Desfechos	Principais resultados
<b>Jonas, 2022 (NCT03022981)</b>	Ensaio clínico fase 2, aberto, multicêntrico (Gilead Sciences)	Crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos com Hepatite C crônica (n=41 - 3 a 5 anos; n=73 - 6 a 11 anos)	24 semanas	Sofosbuvir/ velpatasvir	RVS12 Parâmetros farmacocinéticos Eventos adversos	<b>RVS (3 a 17 anos): 199/216 (92,1%)</b>  <b>3 a 5 anos</b> RVS12: 34/41 (83%; IC de 95%: 68 a 93) Falência virológica: nenhum evento EA: 32/41 (78%) EA graves: nenhum evento  <b>6 a 11 anos</b> RVS: 68/73 (93%; IC de 95% 85 a 98) Falência virológica: 1/73 (1,4%) EA: 59/73 (81%) EA graves: 2/50 (3%)
<b>PANDAA-PED (Eudra_CT number 2020- 003879-18)</b>	Estudo de coorte (Medical Research Agency, Polônia)	Crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos com Hepatite C crônica com peso mínimo de 17Kg (n=15 – 17 a <30kg; n=35 ≥ 30kg)	52 semanas	Sofosbuvir/ velpatasvir	RVS12 Falência virológica Recaídas Eventos adversos Fibrose hepática Qualidade de vida	RVS12: 50/50 (100%) EA: 20/50 (40%) - 33 EA relacionados ao medicamento, mais frequente entre crianças de 9 a 13 anos EA graves: 2 (4%) - não relacionados ao medicamento  <b>17 a &lt;30kg</b> RVS12: 15/15 (100%)  <b>≥ 30kg</b> RVS12: 35/35 (100%)

**Legenda:** RVS12 = resposta virológica sustentada em 12 semanas; EA=eventos adversos; IC95%= Intervalo de confiança 95%;

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

### 7.1 Análise de risco de viés dos estudos não randomizados

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*)<sup>8</sup>. O **Quadro 4** apresenta os resultados da avaliação.

**Quadro 4:** Resumo da avaliação do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com desfecho pelos critérios ROBINS-I

Estudo	Desfecho	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Domínio 6	Domínio 7	Geral
Jonas, 2022	RVS	Crítico	Baixo	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
	EA	Crítico	Baixo	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
PANDAA-PED	RVS	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
	EA	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
	Fibrose hepática	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
	QV	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico

**Legenda:** EA: eventos adversos; RVS: resposta viral sustentada; QV qualidade de vida. Domínio 1: Viés por confundimento; Domínio 2: Viés na seleção dos participantes; Domínio 3: Viés na classificação das intervenções; Domínio 4: Viés por desvio das intervenções pretendidas; Domínio 5: Viés por dados faltantes; Domínio 6: Viés na medida dos desfechos; Domínio 7: Viés na seleção dos resultados reportados

Os dois estudos selecionados foram considerados com risco de viés crítico para todos os desfechos. Como são estudos de braço único, não houve randomização ou ajustes para fatores de confusão. No estudo de Jonas et al. (2022)<sup>4</sup> também houve relato de 7 pacientes com tratamento descontinuado entre os participantes de 3 a 5 anos e 4 casos entre as crianças de 6 a 11 anos.

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

### Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Resposta virológica sustentada (12 semanas após o término do tratamento) (RVS12)

O ensaio clínico fase II publicado por Jonas et al. (2024)<sup>4</sup> descreveu a RVS12 para o subgrupo de crianças de 3 a 5 anos e para crianças de 6 a 11 anos. Entre 3 e 5 anos, 34 (83%; IC de 95%: 68 a 93)) crianças tiveram RVS após 12 semanas

de tratamento com SOF/VEL. Já entre as crianças de 6 a 11 anos, houve RVS em 68 (73%, IC de 95%: 85 a 98) das crianças. No estudo observacional PANDAA-PED, todas as crianças (100%, n=15) atingiram RVS12.<sup>5</sup>

### Fibrose hepática

O estudo PANDAA-PED avaliou o efeito do SOF/VEL quanto à variação da fibrose hepática. Foram avaliados 49 participantes, sendo que 48 deles apresentavam escala METAVIR de 0 a 1 antes do tratamento, indicando fibrose hepática ausente ou leve<sup>6</sup>. Apenas uma participante de 13 anos foi classificada como F3 na escala METAVIR indicando fibrose grave. Após o término no tratamento, houve regressão da fibrose hepática: F2 após 12 semanas do tratamento e F 0/1 um ano após o tratamento. Nenhum participante entre 3 e 11 anos apresentava fibrose hepática.<sup>6</sup>

### Qualidade de vida

O estudo PANDAA-PED<sup>7</sup> avaliou a qualidade de vida das crianças tratadas com SOF/VEL a partir da utilização do instrumento KIDSCREEN-27 que consiste em 27 itens divididos em 5 dimensões: bem-estar físico, bem-estar psicológico, autonomia e relação com os pais, suporte social e dos pares, escola. As respostas são avaliadas em escala *Likert* com cinco pontos que varia de nunca a sempre. Os maiores escores indicam melhor percepção de qualidade de vida. A versão utilizada pelos pais utiliza a mesma estrutura, mas avalia a qualidade de vida das crianças sob a perspectiva dos pais. O questionário foi aplicado pelos pacientes e pelos cuidadores simultaneamente antes do tratamento e após 12 semanas de tratamento, exceto para crianças menores de 8 anos, situação em que o questionário foi preenchido apenas pelos cuidadores.

Em relação aos questionários preenchidos pelas crianças, houve melhora em relação à dimensão de bem-estar físico antes e após o tratamento. Não houve diferença para os demais domínios. Em relação aos questionários preenchidos pelos pais/cuidadores não houve diferença em nenhuma dimensão. A Tabela 1 resume os dados obtidos do estudo.

**Tabela 1:** Qualidade de vida reportada pelas crianças e pelos pais e cuidadores antes e após o tratamento com SOF/VEL para as dimensões propostas pelo questionário KIDSCREEN-27.

Dimensão	Percepção das crianças (n=42)			Percepção dos pais (n=50)		
	Antes do tratamento	12 semanas após	p	Antes do tratamento	12 semanas após	p
Bem-estar físico	48,53 (7,86)	51,21 (9,51)	p=0,03	48,57 (8,68)	50,32 (9,56)	p=0,20
Bem-estar psicológico	49,48 (9,55)	48,79 (10,07)	p=0,59	48,25 (10,87)	48,79 (10,16)	p=0,62

Autonomia e relação com os pais	48,37 (10,01)	50,62 (11,07)	p=0,09	49,22 (8,89)	48,03 (10,99)	p=0,36
Suporte social e dos pares	49,86 (10,45)	48,11 (10,92)	p=0,29	15,98 (9,48)	48,66 (8,90)	p=0,06
Escola	49,60 (10,41)	50,40 (12,04)	p=0,62	49,53 (10,77)	48,40 (10,06)	p=0,41

Fonte: Pokorska-Śpiewak, 2023 a. Legenda: dados reportados como valor médio de T (desvio padrão).

O questionário foi novamente aplicado após 1 ano de tratamento. Não houve diferença entre os domínios antes do tratamento e um ano após, exceto para o domínio relacionado à autonomia e relação com os pais. As crianças avaliaram que houve melhora neste domínio um ano após o tratamento. O valor de T médio antes do tratamento era de 49,8 (IC 95% 45,2 a 51,5) e após o tratamento foi de 51,8 (IC 95% 48,3 a 55,3)<sup>7</sup>.

### Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Eventos adversos graves (EAG)

No estudo de Jonas et al. (2024)<sup>4</sup>, duas crianças no grupo de 6 a 11 anos tiveram relato de EA graves. Uma criança teve constipação, avaliada como não relacionado ao tratamento e outra teve alucinação após 37 dias de tratamento. Este segundo EA foi considerado associado ao tratamento. Não houve relato de EA graves no grupo de crianças entre 3 e 5 anos. No estudo PANDAA-PED<sup>5</sup>, houve relato de dois EA graves avaliados como não relacionados ao tratamento (broncopneumonia e Yersiniose).

#### Eventos adversos

Os eventos adversos mais comumente reportados no estudo de Jonas et al. (2024)<sup>4</sup> foram vômito (16%), cefaleia (15%) e tosse (15%) entre as crianças de 6 a 11 anos e vômito (27%), tosse (15%) e febre (15%) entre as crianças de 3 a 5 anos. Dois EA levaram a descontinuação do tratamento entre as crianças de 6 a 11 anos (regurgitação do medicamento no primeiro dia e o EA grave reportado anteriormente). Entre as crianças de 3 a 5 anos, houve descontinuação por EA em uma criança, devido ao relato de diminuição do apetite, irritabilidade e regurgitação do medicamento. No estudo PANDAA-PED<sup>5</sup>, 97 eventos adversos entre 39 participantes, de todas as faixas etárias, foram reportados. A maior parte dos EA relatados não foram considerados associados ao tratamento. Os EA mais comumente relatados foram cefaleia, dor abdominal, astenia. Nenhum dos EA relatados levou a descontinuação do tratamento.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>9</sup>, para os desfechos RVS12, fibrose hepática, qualidade de vida, eventos adversos e eventos adversos graves. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos avaliados (**Quadro 5**).

**Quadro 5:** Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

CERTEZA DA EVIDÊNCIA							Sumário de Resultados
Participantes (n estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	
Resposta virológica sustentada (12 semanas após o término do tratamento) (seguimento: 24 semanas)							
129 (2 estudos)	muito grave <sup>a</sup>	não avaliada	não grave	grave <sup>b</sup>	não avaliado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	Foram incluídos 2 estudos observacionais, sendo 1 ECNR fase II (Jonas 2024) e 1 coorte sem grupo comparador (PANDAA-PED), que avaliaram a RVS12. No estudo Jonas 2024, A RVS foi de 83% (IC de 95%: 68 a 93) para as crianças de 3 a 5 anos (n=41) e de 93% (IC de 95%: 85 a 98) para as crianças de 6 a 11 anos (n=73). Para todas as faixas etárias, a RVS12 foi de 92,1%. No estudo PANDAA-PED, todas as crianças com peso entre 17 e >30Kg alcançaram RVS após 12 semanas do tratamento (15/15, 100%),
Fibrose Hepática (seguimento: 24 semanas; avaliado com: METAVIR)							
15 (1 estudo)	muito grave <sup>a</sup>	não avaliada	não grave	grave <sup>b</sup>	não avaliado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	O estudo PANDAA-PED avaliou o efeito do SOF/VEL quanto à variação da fibrose hepática. Foram avaliados 49 participantes, sendo que 48 deles apresentavam escala METAVIR de 0 a 1 antes do tratamento, indicando fibrose hepática ausente ou leve. Nenhum participante entre 3 e 11 anos apresentava fibrose hepática antes do tratamento.
Qualidade de vida (seguimento: 24 semanas; avaliado com: KIDSCREEN-27)							
15 (1 estudo)	muito grave <sup>a</sup>	não avaliada	não grave	grave <sup>b</sup>	não avaliado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	A QV foi avaliada no estudo PANDAA, antes e após o uso do medicamento, por meio do instrumento KIDSCREEN-27, que possui 37 itens em cinco dimensões, incluindo bem-estar físico, bem-estar psicológico, autonomia e relação com os pais, suporte social e dos pares e escola. A escala de resposta é Likert com cinco pontos (nunca a sempre) e os itens são avaliados na percepção das crianças (> 8 anos) e dos pais ou cuidadores. Os maiores escores indicam melhor percepção de QV. As crianças apresentaram melhores percepções em relação ao <b>bem-estar físico</b> , antes e após 12 semanas do término do tratamento [Média do escore (DP): 48,53 (7,86) vs 51,21 (9,51), p=0,03]. Não houve diferença para as outras dimensões na percepção das crianças ou dos pais e cuidadores.
Eventos adversos graves (seguimento: 24 semanas)							
129 (2 estudos)	muito grave <sup>a</sup>	não avaliada	não grave	grave <sup>b</sup>	não avaliado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	No estudo de Jonas et al. (2024), duas crianças no grupo de 6 a 11 anos tiveram relato de EA graves. Uma criança teve constipação, avaliada como não relacionado ao tratamento e outra teve alucinação após 37 dias de tratamento. Este segundo EA foi considerado associado ao tratamento. Não houve relato de EA graves no grupo de crianças entre 3 e 5 anos. No estudo PANDAA-PED, houve relato de 2 EA graves avaliados como não relacionados ao tratamento (broncopneumonia e Yersiniose).

CERTEZA DA EVIDÊNCIA							Sumário de Resultados
Participantes (n estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	

Eventos Adversos (seguimento: 24 semanas)

129 (2 estudos observacionais)	muito grave <sup>a</sup>	não avaliada	não grave	grave <sup>b</sup>	não avaliado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	Os eventos adversos mais comumente reportados no estudo de Jonas 2024 foram vômito (16%), cefaleia (15%) e tosse (15%) entre as crianças de 6 a 11 anos e vômito (27%), tosse (15%) e febre (15%) entre as crianças de 3 a 5 anos. Dois EA levaram a descontinuação do tratamento entre as crianças de 6 a 11 anos (regurgitação do medicamento no primeiro dia e o EA grave reportado anteriormente). Entre as crianças de 3 a 5 anos, houve descontinuação por EA em uma criança, devido ao relato de diminuição do apetite, irritabilidade e regurgitação do medicamento.  No estudo PANDAA-PED, 97 eventos adversos entre 39 participantes, de todas as faixas etárias, foram reportados. A maior parte dos EA relatados não foram considerados associados ao tratamento. Os EA mais comumente relatados foram cefaleia, dor abdominal, astenia. Nenhum dos EA relatados levou a descontinuação do tratamento.
-----------------------------------	--------------------------	--------------	-----------	--------------------	--------------	------------------------------------	--

Explicações

- a. Estudos sem grupo comparador, desvio das intervenções pretendidas.  
b. Amostra com pequeno número de participantes.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados, apresentados de forma narrativa, para os dois estudos incluídos, demonstrou que a eficácia do SOF/VEL variou de 83% a 100% dependendo da faixa etária, com maior taxa de resposta virológica sustentada após 12 semanas de tratamento para as crianças com idade entre 6 e 11 anos. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos avaliados (RVS12, fibrose hepática, qualidade de vida, eventos adversos graves e eventos adversos).

11. REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância P e C das IST do H e das HIVirais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções [Internet]. Brasília; 2019 [citado 19 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/hepatites/pcdt-da-hepatite-c/view>
- Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 5/2025-CGHV/.DATHI/SVSA/MS. Revoga e substitui as orientações da NOTA TÉCNICA Nº 280/2023-CGAHV/DATHI/SVSA/MS, e atualiza os esquemas terapêuticos disponíveis para tratamento e retratamento da hepatite C no âmbito do SUS. [Internet]. 2025. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-no-5\\_2025\\_cghv\\_dathi\\_svsa\\_ms.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-no-5_2025_cghv_dathi_svsa_ms.pdf/view)

3. World Health Organization - WHO. Updated Recommendations on Treatment of Adolescents and Children with Chronic HCV Infection : Policy Brief. World Health Organization; 2022.
4. Jonas MM, Romero R, Rosenthal P, Lin CH, Verucchi G, Wen J, et al. Sofosbuvir–velpatasvir in children 3–17 years old with hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(6):1342–54.
5. Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, Aniszewska M, Pluta M, Dobrzeniecka A, Marczyńska M, et al. Efficacy and safety of treatment with sofosbuvir/velpatasvir in patients aged 6–18 years with chronic hepatitis C—Results of the PANDAA-PED study. *Liver International*. 2023;43(9).
6. Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, Aniszewska M, Pluta M, Dobrzeniecka A, Marczyńska M, et al. Changes in liver stiffness and steatosis in children after successful treatment with sofosbuvir/ velpatasvir: Results of the PANDAA-PED study. *Clin Exp Hepatol*. 2025;11(1):45–51.
7. Pokorska-Śpiewak M, Dobrzeniecka A, Talarek E, Aniszewska M, Pluta M, Marczyńska M, et al. Health-related Quality of Life in Children and Adolescents after Successful Treatment of Chronic Hepatitis C with Sofosbuvir/Velpatasvir: One-year Outcomes. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 1º de maio de 2024 [citado 12 de maio de 2025]; Disponível em: [https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2025/05000/health\\_related\\_quality\\_of\\_life\\_in\\_children\\_and.5.aspx](https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2025/05000/health_related_quality_of_life_in_children_and.5.aspx)
8. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 12 de outubro de 2016 [citado 11 de abril de 2025];355. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
9. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook [Internet]. 2013. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>

## APÊNDICE 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Análise de Custo-Efetividade

Sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica

Junho de 2025

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS). A presente análise econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Unicamp (NATS HC-Unicamp) com o objetivo de avaliar a custo-efetividade, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental do sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), comparado a nenhum tratamento, para crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.<sup>1</sup> Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (Quadro 1).<sup>2</sup>

**Quadro 1.** Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>Antecedentes e objetivos</b>	A Hepatite C em crianças tem evolução lenta e pode ser reconhecida anos após a infecção por manifestações relacionadas à inflamação crônica e fibrose. Após 32 anos da infecção, 32% dos pacientes podem apresentar cirrose. Assim, o tratamento precoce permite evitar complicações de longo prazo, reduzir a inflamação e a necrose, e prevenir danos hepáticos de longo prazo. A OMS recomenda o tratamento imediato de crianças diagnosticadas com Hepatite C, utilizando antivirais de ação direta (DAAs). No SUS, apenas as crianças maiores de 30Kg tem acesso a este tratamento, sendo necessário avaliar a custo-efetividade da aquisição de formulações pediátrica para atendimento de crianças de 3 a 11 anos e peso entre 17 e 30 Kg.
<b>População-alvo</b>	Crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Nenhum tratamento farmacológico
<b>Horizonte temporal</b>	6 meses (24 semanas)
<b>Taxa de desconto</b>	Não utilizada
<b>Medidas de efetividade</b>	Resposta virológica sustentada (RVS12)
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Árvore de decisão
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística univariada e probabilística multivariada

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 População-alvo

O estudo incluiu crianças entre 3 e 11 anos com diagnóstico de Hepatite C crônica.

#### 4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.3 Comparadores

Apesar da disponibilidade de alfapeginterferona e ribavirina previstas no PCDT de Hepatite C publicado em 2018, a Organização Mundial da Saúde já não recomenda esquemas terapêuticos baseados nestes medicamentos. Assim, optou-se por comparar o uso de sofosbuvir/velpatasvir com nenhum tratamento farmacológico para a população de crianças de 3 a 11 anos menores de 30Kg.

Soma-se a esta recomendação, a ausência de dispensação de alfapeginterferona após 2018, mostrando que este esquema de tratamento não é utilizado na prática clínica atual. Além disso, houve a notificação de interrupção da fabricação da ribavirina em território nacional<sup>3</sup>. Segundo os especialistas consultados, hoje opta-se por aguardar a criança atingir 30Kg para início do tratamento com antivirais de ação direta disponíveis no SUS.

### 4.4 Horizonte temporal

Foi considerado o horizonte temporal de 24 semanas, considerando as 12 semanas de tratamento com SOF/VEL e a avaliação 12 semanas após o término do tratamento para avaliação da resposta virológica sustentada (RVS12).

### 4.5 Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto, uma vez que o desfecho foi avaliado em curto prazo.

### 4.6 Desfechos de saúde

Foi avaliada a RVS12 como desfecho desta análise. Na síntese de evidências, os dados para a faixa etária em análise estão limitados a 12 meses e não houve diferença de qualidade de vida entre os participantes que utilizaram o medicamento neste período. Dessa forma, não é possível extrapolar dados de qualidade de vida para períodos superiores a um ano, inviabilizando a análise por anos de vida ganho com qualidade (AVAQ). Além disso, como as crianças maiores de 30Kg já possuem acesso ao tratamento, não se espera alteração da mortalidade por Hepatite C na faixa etária em análise neste relatório, uma vez que a ocorrência de cirrose pode levar 32 anos entre as crianças infectadas pelo vírus da Hepatite C.

A Tabela 1 abaixo apresenta os dados de eficácia após o tratamento e clareamento viral espontâneo utilizados na análise.<sup>4,5</sup>

**Tabela 1.** Eficácia do sofosbuvir/velpatasvir e clareamento viral espontâneo para crianças de 3 a 11 anos.

Parâmetros	Valor utilizado	Limite inferior	Limite superior	Distribuição	Fonte
RVS12 com SOF/VEL – 3 a 5 anos	83%	68%	93%	Beta	Jonas, 2024
RVS12 com SOF/VEL – 6 a 11 anos	93%	85%	98%	Beta	Jonas, 2024
Clareamento viral espontâneo – 3 a 11 anos	8,6%	5,4%	11,7%	Beta	Ades et al. 2023

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RVS12 – resposta virológica sustentada 12 semanas após o término do tratamento; SOF/VEL – sofosbuvir/velpatasvir.

#### 4.7 Estimativa de recursos e custos

Foram estimados os custos médicos diretos com a aquisição do medicamento, realização de exames laboratoriais e de imagem, além de consultas ambulatoriais na atenção especializada. O custo com o medicamento foi obtido a partir de cotação realizada pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS)<sup>6</sup>, uma vez que a apresentação de sofosbuvir 200mg/ velpatasvir 50mg em grânulos, forma farmacêutica adequada para pacientes pediátricos, não está disponível no Brasil. A cotação foi obtida em dólares e foi realizada a conversão para Real considerando a cotação de 30 de maio de 2025.

Os custos dos exames e consultas foram obtidos da tabela unificada do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)<sup>7</sup> na competência de maio de 2025. Foi considerado que as crianças em tratamento com SOF/VEL realizam a consulta de admissão, consulta a cada 28 dias durante o tratamento, ao final do tratamento e após 12 semanas do término do tratamento, totalizando cinco consultas. Já as crianças sem tratamento, realizariam a consulta de admissão no serviço especializado e consultas trimestrais.

Quanto aos exames, foi considerado que todas as crianças realizariam uma ultrassonografia com elastografia na admissão. Quanto aos exames laboratoriais, foi considerada a realização de avaliação da carga viral 12 semanas após o tratamento para as crianças em uso de SOF/VEL e, na admissão para as crianças que não recebem o tratamento. Quanto aos exames laboratoriais, foi considerada a realização da avaliação das enzimas hepáticas, proteínas totais, albumina, bilirrubina total, bilirrubina direta, creatinina, coagulograma e hemograma na admissão, a cada 28 dias durante o tratamento com SOF/VEL, ao final do tratamento e 12 semanas após o término do tratamento. Para as crianças em acompanhamento, foram previstos os mesmos exames, realizados na admissão e a cada 3 meses. Todos os custos foram apresentados em Real (R\$) e foi realizada análise de cenário, considerando o fator de correção de 2,8 para os procedimentos da SIGTAP.

#### 4.8 Eficácia

Os dados de eficácia foram obtidos na síntese de evidência a partir do ensaio clínico de fase 2 publicado por Jonas et al. (2024).<sup>5</sup>

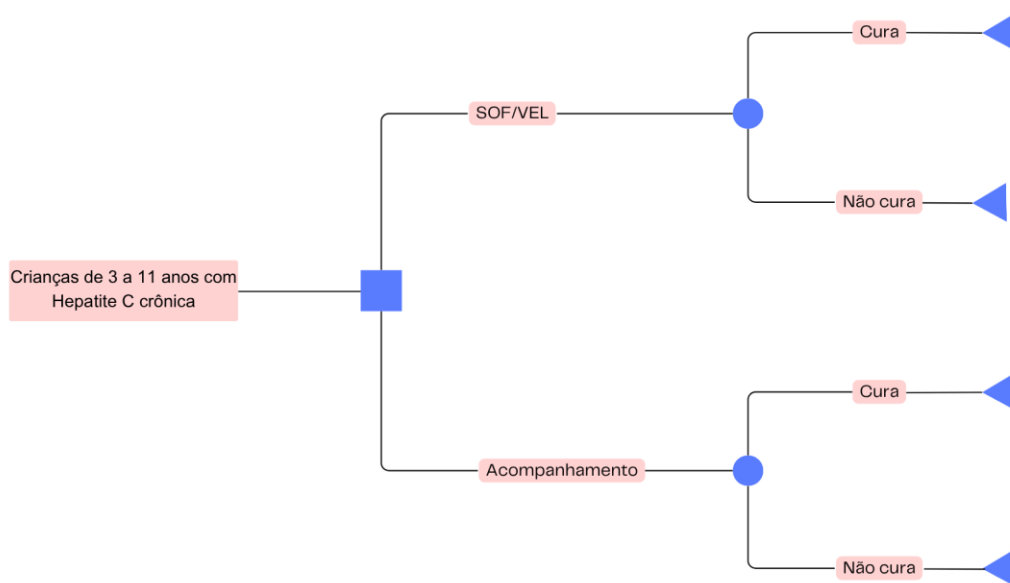
#### 4.9 Pressupostos

Alguns pressupostos foram assumidos para a realização da avaliação econômica, os quais foram validados junto aos especialistas.

- A frequência da realização de consultas pode variar a critério do especialista, mas no modelo foram consideradas cinco consultas para as crianças em tratamento com SOF/VEL e três consultas para as crianças que estão apenas em acompanhamento.
- Da mesma forma, a frequência e os exames laboratoriais solicitados podem variar entre as crianças com Hepatite C crônica em acompanhamento. No entanto, foi considerado que todas as crianças fariam pelo menos um exame de carga viral e os exames laboratoriais seriam realizados três vezes no período de seis meses. As crianças que receberam SOF/VEL fariam o exame de carga viral 12 semanas após o término do tratamento.

#### 4.10 Modelo econômico

Nesta análise foi utilizado um modelo de árvore de decisão, considerando que após 12 semanas de tratamento, as crianças com RVS são consideradas curadas e podem receber alta dos serviços de atenção especializada. A Figura 1 apresenta o modelo proposto.



**Figura 1:** Árvore de decisão considerada na análise econômica do uso de sofosbuvir/velpatasvir para crianças e adolescentes de 3 a 11 anos. Legenda: SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir

A tabela abaixo apresenta os custos utilizados no modelo de custo-efetividade, bem como a variabilidade utilizada nas análises de sensibilidade.

**Tabela 2:** Custos considerados no modelo de custo-efetividade no horizonte temporal de 24 semanas.

Custos	Valor utilizado (R\$)	Limite inferior	Limite superior	Distribuição	Fonte
Custo do tratamento de sofosbuvir 200mg/velpatasvir 50 mg (3 caixas contendo 28 sachês cada)	R\$8.391,79	R\$ 7.135,82	R\$ 9.126,64	Gama	Cotação obtida pelo Ministério da Saúde.*
Consulta médica atenção especializada (Sofosbuvir/Velpatasvir)	R\$ 50,00	R\$ 45,00	R\$55,00	Gama	SIGTAP
Consulta médica atenção especializada (sem tratamento)	R\$ 30,00	R\$20,00	R\$40,00	Gama	SIGTAP
Carga viral	R\$ 168,48	R\$151,63	R\$185,33	Gama	SIGTAP
Exames laboratoriais <sup>1</sup> e de imagem <sup>2</sup> no tratamento com SOF/VEL	R\$ 161,05	R\$144,95	R\$177,16	Gama	SIGTAP
Exames laboratoriais <sup>1</sup> e de imagem <sup>2</sup> sem tratamento medicamentoso	R\$ 106,31	R\$ 95,68	R\$ 116,94	Gama	SIGTAP

Fonte: elaboração própria. \*O valor em dólares da caixa é de 490 dólares. Foi utilizada a cotação de 30/05/2025 (R\$5,70), além da menor (R\$4,85) e maior (R\$6,20) cotação entre janeiro de 2024 a maio de 2025. 1. Exames laboratoriais: enzimas hepáticas, proteínas totais, albumina, bilirrubina total, bilirrubina direta, creatinina, coagulograma e hemograma. 2. Exames de imagem: ultrassonografia com elastografia.

#### 4.11 Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade foram conduzidas de forma determinística e probabilística. Para o cenário base, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada, representada pelo Diagrama de Tornado, cada parâmetro foi definido de acordo com os valores máximos e mínimos identificados nos estudos e na ausência destas informações, foi assumida a variação de  $\pm 10\%$ . Para análise de sensibilidade probabilística, foram executadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, baseado em distribuições descritas anteriormente, sendo distribuições Beta para probabilidades que variaram de zero a 1 e Gama, para distribuições com valores de zero a infinito. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e por meio Tabelas e Gráficos de dispersão (custo-efetividade incremental).

## 5. RESULTADOS

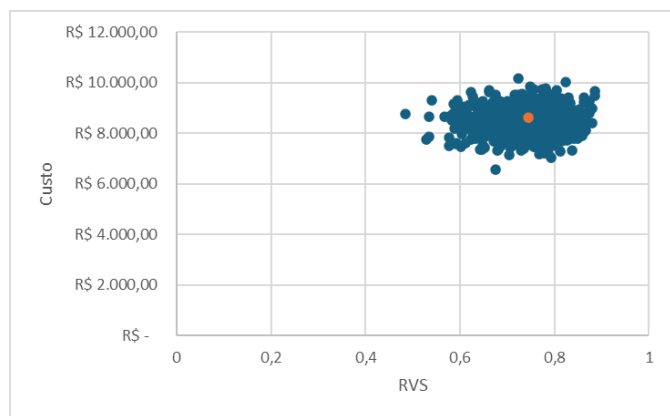
Os resultados da análise de custo-efetividade para o horizonte temporal de 6 meses mostram que a razão de custo-efetividade incremental é de R\$11.379/RVS12 para as crianças de 3 a 5 anos e de R\$10.031/RVS12, para as de 6 a 11 anos (Tabela 3).

**Tabela 3:** Razão de custo-efetividade incremental da utilização de sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica, com e sem fator de correção de 2,8.

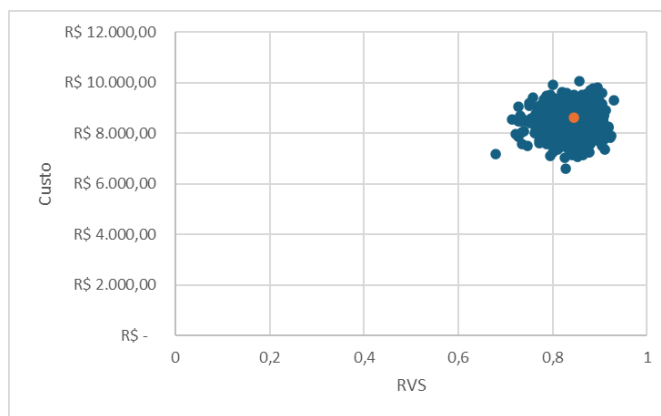
Comparadores	3 a 5 anos			6 a 11 anos		
	Custo	Efetividade (RVS12)	RCEI (R\$/RVS12)	Custo	Efetividade (RVS12)	RCEI (R\$/RVS12)
<b>Sem fator de correção</b>						
Sofosbuvir/velpatasvir	R\$ 8.771	0,830		R\$ 8.771	0,930	
Sem tratamento	R\$ 305	0,086		R\$ 305	0,086	
Custo/efetividade incremental	R\$ 8.467	0,744	11.379	R\$ 8.467	0,844	R\$10.031
<b>Com fator de correção de 2,8</b>						
Sofosbuvir/velpatasvir	R\$ 9.454	0,830		R\$ 9.454	0,093	
Sem tratamento	R\$ 853	0,086		R\$ 853	0,086	
Custo/efetividade incremental	R\$ 8.601	0,744	R\$11.560	R\$ 8.601	0,844	R\$10.190

Fonte: elaboração própria

A análise de sensibilidade probabilística mostra que em todas as simulações o uso de SOF/VEL apresenta maior custo e maior efetividade quando comparado a nenhum tratamento (Figura 2).



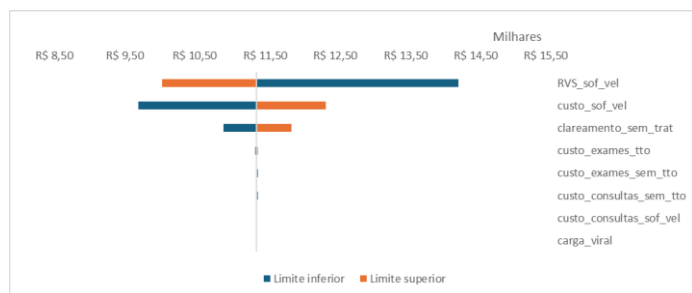
**A – 3 a 5 anos**



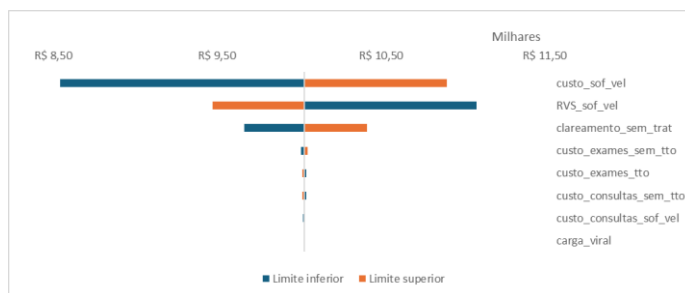
**B – 6 a 11 anos**

**Figura 2.** Gráfico de dispersão para a análise de sensibilidade probabilística para todas as simulações do uso de SOF/VEL, nas faixas etárias de 3 a 5 anos (A) e de 6 a 11 anos (B).

A análise de sensibilidade univariada determinística, representada no Diagrama de Tornado da figura abaixo, mostra que as variáveis com maior incerteza na RCEI são o custo do medicamento SOF/VEL e a RVS12 obtida com o tratamento (Figura 3).



**A – 3 a 5 anos**



**B – 6 a 11 anos**

**Figura 3:** Diagrama de Tornado.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [citado 11 de abril de 2025]. 1–74 p. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto-1.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view)
2. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value Health [Internet]. 1º de janeiro de 2022 [citado 11 de abril de 2025];25(1):3–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031096/>
3. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 5/2025-CGHV/.DATHI/SVSA/MS. Revoga e substitui as orientações da NOTA TÉCNICA Nº 280/2023-CGAHV/DATHI/SVSA/MS, e atualiza os esquemas terapêuticos disponíveis para tratamento e retratamento da hepatite C no âmbito do SUS. [Internet]. 2025. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-no-5\\_2025\\_cghv\\_dathi\\_svsa\\_ms.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-no-5_2025_cghv_dathi_svsa_ms.pdf/view)
4. Ades AE, Gordon F, Scott K, Collins IJ, Thorne C, Pembrey L, et al. Spontaneous Clearance of Vertically Acquired Hepatitis C Infection: Implications for Testing and Treatment. Clinical Infectious Diseases. 2023;76(5):913–9.
5. Jonas MM, Romero R, Rosenthal P, Lin CH, Verucchi G, Wen J, et al. Sofosbuvir–velpatasvir in children 3–17 years old with hepatitis C virus infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024;78(6):1342–54.
6. Pan American Health Organization (PAHO/WHO). Regional Office of the World Health Organization. Estimado de Precios. Sofosbuvir 200mg + Velpatasvir 50mg, Granule(Coated), 28 sachet box. Washington; 2024 dez.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. Ministério da Saúde. 2025 [citado 19 de junho de 2025]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

## APÊNDICE 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Análise Impacto Orçamentário

**Sofosbuvir/Velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica**

Junho de 2025

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do sofosbuvir / velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Unicamp (NATS HC-Unicamp) com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário da ampliação de uso do sofosbuvir / velpatasvir para o tratamento de crianças de 3 a 11 anos com Hepatite C crônica, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do sofosbuvir/velpatasvir, no SUS, comparado ao acompanhamento clínico, para crianças entre 3 e 11 anos com Hepatite C crônica.

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde<sup>1</sup>.

#### 4.2 Horizonte temporal

Para simular o impacto orçamentário para o SUS, o horizonte temporal utilizado foi de cinco anos (2026-2030), conforme as recomendações para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde<sup>1</sup>.

#### 4.3 Preço e custos do tratamento

O preço do sofosbuvir/velpatasvir, em grânulos 200mg/50mg, foi obtido por cotação realizada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), uma vez que esta apresentação não está disponível no Brasil. O valor em dólares foi convertido em reais, considerando a cotação do dia 30 de maio de 2025 (R\$5,70) (Tabela 1).

Foram estimados os custos médicos diretos com a aquisição do medicamento, realização de exames laboratoriais e de imagem, além de consultas ambulatoriais na atenção especializada, cujos valores foram baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais – OPM do SUS (SIGTAP) (Tabela 1)<sup>2</sup>.

**Tabela 1:** Custos com medicamentos e custos médicos diretos, descrição, valor unitário e custo do tratamento incluídos na análise de impacto orçamentário

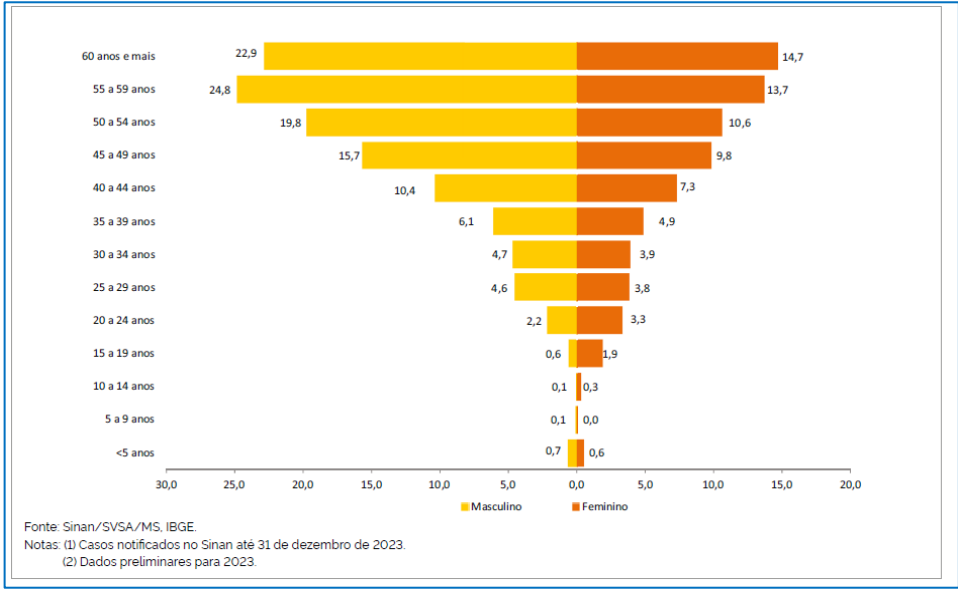
Custos	Descrição	Valor unitário	Cenário referência	Cenário alternativo	Fonte
Medicamento	Sofosbuvir/velpatasvir (200mg/50mg, grânulos, caixa com 28 sachês)	R\$2.797,26	-	R\$ 8.391,79	Cotação obtida pelo MS e Banco Central

Consultas	Consulta médica na atenção especializada	R\$10,00	R\$30,00	R\$ 50,00	SIGTAP
Exames laboratoriais	Carga viral	R\$ 168,48	-	R\$ 168,48	SIGTAP
	Enzimas hepáticas	R\$ 7,53	R\$15,06	R\$15,06	SIGTAP
	Proteínas totais	R\$ 1,40	R\$ 2,80	R\$ 2,80	SIGTAP
	Albumina	R\$ 1,85	R\$ 3,70	R\$ 3,70	SIGTAP
	Coagulograma	R\$ 8,62	R\$ 17,24	R\$ 17,24	SIGTAP
	Hemograma	R\$ 4,11	R\$ 8,22	R\$ 8,22	SIGTAP
Exames de imagem	Ultrassonografia com elastografia	R\$ 24,20	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP
Custo total nos cenários			R\$ 101,22	R\$ 8.681,49	SIGTAP

Fonte: elaboração própria.

4.4 População

O cálculo da população elegível ao tratamento considerou as projeções populacionais do IBGE para os anos de 2026 a 2030 de crianças de 3 a 11 anos (Tabela 2)<sup>3</sup>. Também foram utilizados os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde de crianças que aguardam a disponibilidade do tratamento. Somado a estas crianças, foi calculada a estimativa de novas crianças com diagnóstico de Hepatite C a partir dos dados de taxa de detecção de Hepatite C por faixa etária do boletim epidemiológico de hepatites virais publicado em 2024 (Figura 1)<sup>4</sup>.



**Figura 1:** Taxa de detecção de casos de Hepatite C (por 100.000 habitantes) segundo a faixa etária e sexo. Fonte: Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Hepatites virais, 2024.

**Tabela 2:** Cálculo da população elegível ao tratamento com sofosbuvir/velpatasvir.

Cálculo da população	2026	2027	2028	2029	2030	Fonte
Meninos de 3 a 4 anos	2605879	2550988	2504097	2456055	2414069	IBGE, 2024
Meninas de 3 a 4 anos	2486369	2433641	2389134	2343455	2303531	
Meninos de 5 a 9 anos	7190146	7045486	6846082	6642604	6469508	
Meninas de 5 a 9 anos	6858120	6721479	6531879	6338016	6173044	
Meninos de 10 a 11 anos	3023202	2957735	2946216	2950408	2877459	
Meninas de 10 a 11 anos	2881068	2819333	2808992	2813910	2745180	
Crianças com HCV aguardando tratamento (Peso inferior a 30kg ou menor de 12 anos)	450	-	-	-	-	Área técnica do Ministério da Saúde
Crianças com HCV de 3 a 4 anos	33	32	32	31	31	Boletim epidemiológico. Hepatites virais, 2024
Crianças com HCV de 5 a 9 anos	7	7	7	7	6	
Crianças com HCV de 10 a 11 anos	12	11	11	11	11	
<b>Número de crianças em tratamento</b>	<b>502</b>	<b>51</b>	<b>50</b>	<b>49</b>	<b>48</b>	<b>Calculado</b>

Fonte: elaboração própria

## 5. RESULTADOS

Atualmente, não há disponibilidade de tratamento farmacológico recomendado pela OMS para o tratamento de crianças entre 3 e 11 anos menores de 30Kg no âmbito do SUS. Dessa forma, o cenário de referência utilizado foi o acompanhamento clínico das crianças até que alcancem 30kg ou 12 anos, para que possam receber o tratamento com SOF/VEL nas apresentações para adultos. A tabela abaixo, apresenta o impacto orçamentário do tratamento com sofosbuvir/velpatasvir para as crianças entre 3 e 11 anos ou 17 a 30kg.

Como se trata de uma demanda não atendida e recomendada tanto pela OMS quanto pelas diretrizes internacionais, foi considerado que todas as crianças receberiam o tratamento desde o primeiro ano da análise. Neste cenário, o impacto orçamentário com o tratamento com SOF/VEL seria de R\$ 6.623.886 (Tabela 3).

**Tabela 3:** Impacto orçamentário, em reais, da incorporação do sofosbuvir/velpatasvir para o tratamento de crianças e adolescentes com Hepatite C crônica

Orçamento	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Impacto orçamentário em 5 anos (R\$)
Cenário de referência	428.413	480.471	540.210	611.043	679.316	2.739.453
Cenário alternativo	5.174.709	961.893	1.013.716	1.077.034	1.135.988	9.363.338
Impacto orçamentário	4.746.296	481.422	473.506	465.991	456.672	6.623.886
<b>Custos apenas com medicamentos</b>						
Cenário de referência	-	-	-	-	-	-
Cenário alternativo	4.212.812	427.310	420.284	413.613	405.342	5.879.360
Impacto orçamentário	4.212.812	427.310	420.284	413.613	405.342	5.879.360

Fonte: elaboração própria

## 6. LIMITAÇÕES

A disponibilidade de antivirais de ação direta para maiores de 12 anos e para adultos pode impactar na diminuição da taxa de detecção de Hepatite C em crianças e adolescentes, o que pode implicar em uma superestimação da população a ser atendida nos próximos anos. Além disso, os serviços de atenção especializada podem não conseguir obter o tratamento de todas as crianças elegíveis no primeiro ano do modelo.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1º ed. Ministério da Saúde; 2012. 1–74 p. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto-1.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view)
2. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025 [citado 14 de abril de 2025]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. 2024 [citado 20 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
4. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais (2024). 2024 [citado 17 de setembro de 2025]; Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2024/view>

## APÊNDICE 4 – ESTUDO DE PATENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics<sup>1</sup>, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA)<sup>5</sup>, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 07 de maio de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"sofosbuvir + velpatasvir\""]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional. Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

No âmbito da tecnologia sofosbuvir/velpatasvir, foram identificados quatro documentos de patente atualmente vigentes. Ressalta-se, contudo, que o documento PI0809654 encontra-se “sub judice” na base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), conforme evidenciado na Tabela 1.

TABELA 1. Patentes vigentes relativas à tecnologia sofosbuvir/velpatasvir depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0809654 "sub judice"	Composto, seu estereoisômero, sal, hidrato, solvato, ou forma cristalina do mesmo e processo para preparar o mesmo e uso do mesmo, composição para tratamento e/ou profilaxia de quaisquer agentes virais, uso de composto, método de tratar indivíduo	Gilead Pharmasset LLC (US)	26/03/2028	Combinação de medicamentos(a); Formulação(b); Novo uso(c); Produto(d)
BR112014006324	Composição e seu uso para o tratamento de HCV	Gilead Pharmasset LLC (US)	14/09/2032	Combinação de medicamentos(a); Formulação(b)
BR112014033080	Inibidores do vírus da hepatite C e composição que os compreende	Gilead Pharmasset LLC (US)	02/07/2033	Novo uso(c); Processo(e); Produto(d)

BR122021012378	Uso de inibidores do vírus da hepatite C	Gilead Pharmasset LLC (US)	02/07/2033	Novo uso(c); Processo(e); Produto(d)
----------------	--	----------------------------	------------	--------------------------------------

(a)Combinação de medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. (b)Formulação: Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. (c)Novo uso - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). (d)Produto: Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. (e)Processo: Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. (FONTE: CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE)

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996<sup>6</sup>. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei<sup>6</sup>.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula<sup>7</sup>.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)<sup>6</sup>.

## Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 04 de julho de 2025.

2. EPO. European Patent Office. Disponível em: [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 04 de julho de 2025.

3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 04 de julho de 2025.

4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em:

<https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 04 de julho de 2025.

5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 04 de julho de 2025.

6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 04 de julho de 2025.

7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 04 de julho de 2025.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**