

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – sofosbuvir

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5589221	Sovaldi	28 comprimidos revestidos por película doseados a 400 mg	Gilead Sciences International Ltd.	*

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Escalão de comparticipação: Regime Geral – 0 %;**

**Regime Especial – 100 % (Portaria n.158/2014, de 13/02/2014 – Hepatite C)**

**Data de Comparticipação:** 17/02/2015

**Estatuto quanto à dispensa:** Medicamento Sujeito a Receita Médica restrita - Alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006

**Medicamento Genérico:** Sim  Não

**Indicações Terapêuticas à data da avaliação:** Sovaldi é indicado em associação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em adultos. Em relação à atividade específica contra os genótipos do vírus da hepatite C (VHC), consultar o RCM.

**Classificação Farmacoterapêutica:** 1.3.2 Outros antivíricos

**Código ATC:** Não atribuído

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Sofosbuvir apresenta valor terapêutico acrescentado em relação às terapêuticas actuais da hepatite C, em todos os seus genótipos. Além disso, demonstrou ser custo-efetivo no preço proposto.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

#### Propriedades farmacológicas

O sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da ARN polimerase ARN-dependente VHC NS5B, que é essencial para a replicação viral. O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), que pode ser incorporado no ARN VHC pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. Num ensaio bioquímico, o GS-461203 inibiu a atividade de polimerase da VHC NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a, com valores da concentração inibitória de 50% (CI50) variando entre 0,7 e 2,6 µM. O GS-461203 (o metabolito ativo do sofosbuvir) não é um inibidor das ADN e ARN polimerases humanas, nem é um inibidor da ARN polimerase mitocondrial.

	Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a> .
<b>Adequação das apresentações à posologia</b>	É uma embalagem para 1 mês de tratamento, o que é considerado adequado no caso de medicamentos destinados ao mercado hospitalar.
<b>Enquadramento legal</b>	Alínea a) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio Sofosbuvir é um medicamento inovador porque: <ul style="list-style-type: none"> <li>- É para todos os genótipos virais da hepatite C.</li> <li>- Tem maior eficácia que o boceprevir (e telaprevir) no genótipo 1.</li> <li>- Pode permitir o tratamento sem peginterferão (em alguns grupos de doentes).</li> <li>- Para quase todos o genótipos pode ser utilizado em segunda linha, após falência da terapêutica tripla actual.</li> <li>- Tem uma baixa taxa de resistência.</li> <li>- Tem um perfil de segurança melhor que os medicamentos actuais autorizados para efeitos de comparticipação aquando desta avaliação.</li> </ul>
<b>Comparador selecionado</b>	Genótipo 1: boceprevir em cápsulas a 200 mg (dose diária de 12 cápsulas em 3 fracções diárias) associado a ribavirina ou associado a peginterferão e ribavirina. Restantes genótipos: peginterferão e ribavirina.
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	A eficácia do sofosbuvir foi avaliada em cinco ensaios clínicos de fase 3 num total de 1.568 indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 1 a 6. Um dos ensaios foi feito em doentes com hepatite C crónica de genótipo 1, 4, 5 ou 6, sem exposição anterior a tratamento, em associação com peginterferão alfa 2a e ribavirina, e os outros quatro ensaios foram feitos em doentes com hepatite C crónica de genótipo 2 ou 3 em associação com ribavirina, incluindo um em indivíduos sem exposição anterior a tratamento, um em indivíduos intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão, um em indivíduos anteriormente tratados com um regime à base de interferão e um em todos os indivíduos independentemente da história terapêutica anterior ou da capacidade de receber tratamento com interferão (do RCM). Os doentes nestes estudos tinham doença hepática compensada, incluindo cirrose. O sofosbuvir foi administrado sempre na dose diária de 400 mg. Assim, realizaram os estudos ou ensaios seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudos clínicos em indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 1, 4, 5 e 6: indivíduos sem exposição anterior ao tratamento: ensaio NEUTRINO.</li> </ul>

- Estudos clínicos em indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 2 e 3: sem exposição anterior ao tratamento: ensaio FISSION.
- Indivíduos intolerantes ao interferão alfa-2a, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão: ensaio POSITRON.
- Adultos anteriormente tratados: ensaio FUSION.
- Adultos sem exposição anterior a tratamento e adultos anteriormente tratados: VALENCE
- Eficácia e segurança clínicas em populações especiais: doentes co-infectados com VHC/VIH: estudo PHOTON-1.
- Doentes em lista de espera para transplantação hepática – Estudo 2025.

Alguns resultados destes estudos (dados do RCM):

**Tabela 18: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 1**

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento <sup>3</sup> (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	90% (262/292)
		Genótipo 1a	92% (206/225)
		Genótipo 1b	83% (55/66)
		Sem cirrose	93% (253/273)
		Cirrose	80% (43/54)
Sem exposição anterior ao tratamento e coinfetados pelo VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global	76% (87/114)
		Genótipo 1a	82% (74/90)
		Genótipo 1b	54% (13/24)
		Sem cirrose	77% (84/109)
		Cirrose	60% (3/5)
Sem exposição anterior ao tratamento (QUANTUM <sup>b</sup> e 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 semanas	Global <sup>c</sup>	65% (104/159)
		Genótipo 1a <sup>c</sup>	69% (84/121)
		Genótipo 1b <sup>c</sup>	53% (20/38)
		Sem cirrose <sup>c</sup>	68% (100/148)
		Cirrose <sup>c</sup>	36% (4/11)

**Tabela 19: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 2**

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	95% (69/73)
		Sem cirrose	97% (59/61)
		Cirrose	83% (10/12)
Intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	93% (101/109)
		Sem cirrose	92% (85/92)
		Cirrose	94% (16/17)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	82% (32/39)
		Sem cirrose	90% (26/29)
		Cirrose	60% (6/10)
Sem exposição anterior ao tratamento (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	97% (31/32)
		Sem cirrose	97% (29/30)
		Cirrose	100% (2/2)

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Anteriormente tratados (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	90% (37/41)
		Sem cirrose	91% (30/33)
		Cirrose	88% (7/8)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	89% (31/35)
		Sem cirrose	92% (24/26)
		Cirrose	78% (7/9)
Coinfetados pelo VIH sem exposição anterior ao tratamento (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	88% (23/26)
		Sem cirrose	88% (22/25)
		Cirrose	100% (1/1)
Coinfetados pelo VIH anteriormente tratados (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global <sup>a</sup>	93% (14/15)
		Sem cirrose <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Cirrose <sup>a</sup>	100% (2/2)
Sem exposição anterior ao tratamento (ELECTRON <sup>b</sup> e PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global <sup>c</sup>	96% (25/26)
Anteriormente tratados (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	96% (22/23)
		Sem cirrose	100% (9/9)
		Cirrose	93% (13/14)

Tabela 20: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 3

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	56% (102/183)
		Sem cirrose	61% (89/145)
		Cirrose	34% (13/38)
Intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	61% (60/98)
		Sem cirrose	68% (57/84)
		Cirrose	21% (3/14)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	30% (19/64)
		Sem cirrose	37% (14/38)
		Cirrose	19% (5/26)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	62% (39/63)
		Sem cirrose	63% (25/40)
		Cirrose	61% (14/23)
Sem exposição anterior ao tratamento (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	93% (98/105)
		Sem cirrose	94% (86/92)
		Cirrose	92% (12/13)
Anteriormente tratados (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	77% (112/145)
		Sem cirrose	85% (85/100)
		Cirrose	60% (27/45)
Sem exposição anterior ao tratamento coinfetados pelo VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	67% (28/42)
		Sem cirrose	67% (24/36)
		Cirrose	67% (4/6)
Coinfetados pelo VIH anteriormente tratados (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Sem cirrose <sup>a</sup>	100% (8/8)
		Cirrose <sup>a</sup>	80% (4/5)

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (ELECTRON <sup>b</sup> e PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global <sup>c</sup>	97% (38/39)
Anteriormente tratados (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	83% (20/24)
		Sem cirrose	83% (10/12)
		Cirrose	83% (10/12)

**Tabela 21: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 4, 5 e 6**

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	97% (34/35)
		Sem cirrose	100% (33/33)
		Cirrose	50% (1/2)

n = número de indivíduos com resposta RVS12; N = número total de indivíduos por grupo.

Conclui-se que a eficácia é variável, dependendo do tipo de doente (grau de fibrose, carga viral e tipo do genótipo) e do tratamento, nomeadamente da sua duração. Apenas um dos estudos é controlado por placebo. O estudo NEUTRINO é de apenas um braço, aberto. Para o genótipo do tipo 1 (estudos NEUTRINO, PHOTON-1, QUANTUM e 11-1-0258) a eficácia global de sofosbuvir (SOF)+peginterferão(PEG)+ribavirina (RBV) é de cerca de 90% (duração de 12 semanas) (eficácia de 80% nos doentes com cirrose), de SOF+RBV durante 24 semanas é de 65% (36% nos doentes com cirrose e 76% nos doentes co-infectados pelo HIV).

Para o genótipo 2 (estudos FISSION, POSITRON, FUSION e VALENCE) a eficácia global de SOF+RBV, durante 12 semanas, foi de 82-97% (cirrose: 60 a 100%; co-infectados pelo HIV: 88-93% (estudo PHOTON-1). Com a associação SOF+PEG+RBV a eficácia global foi de 96% (doentes com cirrose: 93%) (estudos ELECTRON, PROTON e LONESTAR-2).

Para o genótipo 3 a eficácia global de SOF+RBV, durante 12 ou 24 semanas, foi de 30-93% (FISSION, POSITRON, FUSION, VALENCE). O estudo mais importante será o VALENCE, de 24 semanas, em co-medicação com a ribavirina, em que às 12 semanas haverá uma eficácia de 84%. Com a adição de PEG a eficácia já foi de 83-97% (estudos ELECTRON, PROTON) Os doentes com cirrose evidenciaram menor eficácia (PHOTON-1). Nos doentes com co-infecção pelo HIV a eficácia global foi de 67-92%.

Lawitz et al. (2013) (ensaio clínico FISSION, de não-inferioridade, aberto, de 12 semanas de SOF+RBV versus 24 semanas de PEG+RBV, nos fenótipo 2 e 3, e NEUTRINO, com um único braço de estudo de doentes tratados com SOF+PEG+RBV durante 12 semanas, nos fenótipo 1 e 4 (98% da amostra), 5 e 6): “In a single-group study of sofosbuvir combined with peginterferon-ribavirin, patients with predominantly genotype 1 or 4 HCV infection had a rate of sustained virologic response of 90% at 12 weeks. In a noninferiority trial, patients with genotype 2 or 3 infection who received either sofosbuvir or peginterferon with ribavirin had nearly

identical rates of response (67%). Adverse events were less frequent with sofosbuvir than with peginterferon”. A dose de PEG foi de 180 microgramas s.c. por semana; a dose de RBV foi de 1000 mg por dia para doentes com menos de 75 Kg e de 1200 mg para doentes com 75 ou mais Kg no ensaio NEUTRINO e no braço de SOF+RBV no ensaio FISSION, e de 800 mg/dia no braço PEG+RBV do estudo FISSION.

Jacobson et al. (2013) (ensaio clínico randomizado POSITRON, duplamente oculto e controlado por placebo, e FUSION) estudaram a eficácia da associação SOF+RBV durante 12 semanas (um estudo) ou compararam 12 com 16 semanas (outros estudo), nos doentes com genótipos 2 e 3. A dose de RBV foi a do estudo NEUTRINO. Obtiveram os resultados seguintes: “Among patients for whom treatment with peginterferon was not an option, the rate of a sustained virologic response was 78% (95% confidence interval [CI], 72 to 83) with sofosbuvir and ribavirin, as compared with 0% with placebo (P<0.001). Among previously treated patients, the rate of response was 50% with 12 weeks of treatment, as compared with 73% with 16 weeks of treatment (difference, -23 percentage points; 95% CI, -35 to -11; P<0.001). In both studies, response rates were lower among patients with genotype 3 infection than among those with genotype 2 infection and, among patients with genotype 3 infection, lower among those with cirrhosis than among those without cirrhosis”.

Para o telaprevir a eficácia obtida no estudo 108 foi de 79% (71% na cirrose), tendo sido de 12 semanas a administração de telaprevir.

Em relação ao genótipo do tipo 1, o sofosbuvir é moderadamente superior à terapêutica tripla actual (com boceprevir ou telaprevir). No que respeita aos outros genótipos, apenas existe a terapêutica dupla (com ribavirina e peginterferão) (note-se que no estudo de não-inferioridade FISSION nos doentes com os genótipos 2 ou 3 a resposta virológica mantida de sofosbuvir com ribavirina versus peginterferão alfa-2a + ribavirina foi similar).

Ainda uma nota sobre os ensaios clínicos: exploram as diversas possibilidades de tratamento em numerosos subgrupos de doentes mas apenas um dos ensaios é randomizado e controlado, com dupla ocultação; alguns subgrupos de doentes nos ensaios clínicos são de pequena dimensão, o que prejudica o poder de estudo. Acresce que usam um marcador ou endpoint surrogado, a resposta virológica mantida. Não sabemos a taxa real de cura, com normalização dos parâmetros hepáticos, num horizonte temporal longo.

Podemos, todavia, concluir pelo valor terapêutico acrescentado (pela eficácia, segurança e conveniência) do sofosbuvir em relação às terapêuticas actuais da hepatite C, em todos os seus genótipos. Daí a proposta da alínea a) e da verificação da sua inclusão nas normas de tratamento da hepatite C.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	Sofosbuvir vs. boceprevir (genótipo 1); Sofosbuvir vs. Peginterferão+Ribavirina (doentes tolerantes a peginterferão e genótipos 2,3,4, 5 e 6); Sofosbuvir vs. ausência de tratamento (doentes intolerantes a peginterferão e genótipos 1,2 e 3)
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efetividade/ custo-utilidade.
<b>Vantagem económica</b>	<p>Para demonstração da vantagem económica foi submetido um estudo de avaliação económica (EAEM) nos seguintes termos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tipo de estudo: Custo-efetividade/Custo-utilidade</li> <li>•Perspectiva: Sociedade</li> <li>•População alvo: doentes com infeção crónica pelo VHC, genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6</li> <li>•Horizonte temporal: tempo de vida dos doentes</li> <li>•Endpoints: Anos de vida e Anos de vida ajustados pela Qualidade.</li> </ul> <p>O estudo demonstrou que o medicamento é custo-efetivo ao preço proposto.</p>

### 4. OBSERVAÇÕES

De forma a possibilitar o acesso ao medicamento, a sua comparticipação foi condicionada através de um regime especial de comparticipação, ao abrigo do artigo 20.º do regime das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, aprovado em anexo do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, com a sua redação atual, através da atualização do anexo da Portaria n.º158/2014, de 13 de fevereiro, publicada no Diário da República, 2.ª série, n.º 37, de 21 de fevereiro de 2014, existente para outras especialidades farmacêuticas comparticipadas com a mesma indicação terapêutica aprovada.

### 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

A comparticipação foi condicionada à celebração de um contrato ao abrigo do artigo 6.º do regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, aprovado em anexo ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, na sua redação atual.

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobson et al., Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. N Engl J Med 2013; 368: 1867-77.
2. Lawitz et al., Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med



---

2013; 368: 1878-87.

3. Liang, T. J., & Ghany, M. G. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2013; 368: 1907-17.
4. Marinho, R.T., M.C. Moura, J.A. Gíria, et al., Epidemiological aspects of hepatitis C in Portugal. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2001; 16: 1076-9.
5. Sulkowski et al., Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. N Engl J Med 2014; 370: 211-21.
6. Velosa J, Serejo F, Bana T, Redondo I, Simão A, Vale AM, Pires S, Macedo G, Marinho R, Peixe P, Sarmiento J, Matos L, Calinas F, Carvalho A, Figueiredo A., Chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa plus ribavirin in clinical practice. Hepatogastroenterology 2011; 58 (109): 1260-6.
7. RCMs (do PEG e da RBV; do Incivo® e do Victrelis®).
8. Ferreira, D.; Almeida, J.; Félix, J. (2014). "Dossier de avaliação do valor terapêutico acrescentado de sofosbuvir no tratamento da hepatite C crónica em adultos no âmbito do pedido de financiamento público ao abrigo do Decreto-Lei nº 48-A/2010, de 13 de Maio e da Portaria nº 194/2012, de 18 de Abril". Exigo – Consultores [não publicado].