

Data de publicação: 15 de Setembro de 2015

## Simeprevir no tratamento da hepatite C Tipo 1 – (HCV1)

Wanderley Marques Bernardo

### QUESTÃO CLÍNICA

Qual a eficácia e risco do uso de simeprevir no tratamento da hepatite C por vírus genótipo 1 (HCV1)?

### INTRODUÇÃO

A hepatite C constitui um problema de saúde mundial, devido aos milhões de pacientes infectados com o vírus da hepatite C (HCV). A maior parte das infecções por HCV é associada à doença hepática crônica, levando à fibrose e cirrose, com risco de complicações, incluindo a ascite e o carcinoma hepatocelular.

Nos últimos anos, o tratamento padrão para o genótipo 1 do HCV tem sido a combinação de interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) por 48 semanas ou mais. No entanto, o limite desse tratamento é caracterizado pela baixa taxa de resposta virológica sustentada (SVR), a longa duração do tratamento e eventos adversos, que levam à interrupção da terapêutica e limitam o seu uso.

No entanto, o tratamento padrão para a infecção genótipo 1 tem sido modificado com o desenvolvimento de agentes antivirais de ação direta (DAA). Esses agentes têm como alvo as diferentes etapas do ciclo viral, inibindo as enzimas virais (NS2 e NS3/4 proteases, o cofator NS4A, complexos de replicação NS5A e NS5B RNA-dependente de RNA polimerase). A primeira geração de inibidores da protease NS3/A4 do HCV é o telaprevir e o boceprevir. A segunda geração inclui o simeprevir. A primeira geração age incorporando uma cetoamida eletrofílica e a segunda geração tem características de inibição macrocíclica. O boceprevir, telaprevir e simeprevir, então, visam especificamente à replicação viral através da inibição da protease HCV NS3/4A e, por conseguinte, são designados por “inibidores da protease”.

O objetivo desta avaliação é identificar o papel (benefício e dano) do uso do simeprevir, não associado, no tratamento de pacientes HCV genótipo tipo 1.

# Revisão SISTEMÁTICA



## MÉTODO

Critérios de inclusão e exclusão da evidência utilizada:

- Desenho do estudo: ensaios clínicos randomizados fase III.
- Paciente: hepatite C por vírus genótipo 1.
- Intervenção: simeprevir com ou sem associação.
- Comparação: tratamento convencional.
- Outcome: resposta viral sustentada em 12 semanas.
- Excluídos estudos comparando drogas de mesma classe com simeprevir, ou estudos comparando regimes de tratamento de simeprevir.

## BASE VIRTUAL DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADA

- Medline (via Pubmed).

## ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA

(Hepatitis C, Chronic OR Hepatitis C Antigens OR Hepatitis C OR Hepatitis, Chronic OR Hepacivirus) AND (Antiviral Agents OR Sofosbuvir OR Sovaldi OR Simeprevir OR Olysio OR Daclatasvir OR Daklinza) AND Random\* n = 3.197.

## GRADUAÇÃO DA FORÇA DA EVIDÊNCIA

A informação científica utilizada para sustentar esta avaliação será graduada pelos sistemas Oxford<sup>1</sup> e GRADE<sup>2</sup>.

## RESULTADO

### Evidência recuperada

3.197 artigos.

### Evidência excluída

3.193 artigos, tendo como principais motivos de exclusão: não corresponde ao PICO, ao desenho de estudo, comparação entre regimes e entre drogas de mesma classe.

## EVIDÊNCIA SELECIONADA

PMID (Medline): 24907225; 24907224; 24727123; 24602923.

## RESULTADOS POR ESTUDO INCLUÍDO

Jacobson IM 2014 – PMID: 24907225<sup>3</sup>(A).

## MÉTODO DO ESTUDO

- Desenho: ensaio clínico randomizado Fase III.
- Randomização: apropriada.
- Cegamento: presente.
- Perdas: descritas e menores do que 20%.
- Cálculo amostral: presente.
- Força da evidência: Oxford (1b); GRADE (forte).

## CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

- Pacientes: hepatite C, genótipo 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=264): simeprevir [150 mg (1x/dia)] associado a ribavirina e interferon por 12 semanas.
- Comparação (n=130): placebo associado a ribavirina e Interferon por 12 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

## RESULTADOS

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 12 semanas, de 29,5% (IC95%: 19,6 a 39,4) – NNT: 3, com a intervenção (simeprevir) em comparação com o placebo.
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## MANN S 2014 – PMID: 24907224<sup>4</sup>(A)

## MÉTODO DO ESTUDO

- Desenho: ensaio clínico randomizado fase III.
- Randomização: apropriada.
- Cegamento: presente.
- Perdas: descritas e menores do que 20%.
- Cálculo amostral: presente.
- Força da evidência: Oxford (1b); GRADE (forte).

## CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

- Pacientes: hepatite C, genótipo 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=106): simeprevir [150 mg (1x/dia)] associado a ribavirina e interferon por 12 semanas.
- Comparação (n=59): placebo associado a ribavirina e interferon por 12 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

## RESULTADOS

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 12 semanas, de 31,3% (IC95%: 21,6 a 41,0) – NNT: 3, com a intervenção (simeprevir) em comparação com o placebo.
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## HAYASHI N 2014 – PMID: 24727123<sup>5</sup>(A)

### MÉTODO DO ESTUDO

- Desenho: ensaio clínico randomizado fase III.
- Randomização: apropriada.
- Cegamento: presente.
- Perdas: descritas e menores do que 20%.

- Cálculo amostral: presente.
- Força da evidência: Oxford (1b); GRADE (forte).

## **CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO**

- Pacientes: hepatite C, genótipos 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=123): simeprevir [100 mg (1x/dia)] por 12 semanas, associado a ribavirina e interferon.
- Comparação (n=60): placebo por 12 semanas, associado a ribavirina e interferon.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

## **RESULTADOS**

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 12 semanas, de 26,9% (IC95%: 13,4 a 40,4) – NNT: 3, com a intervenção (simeprevir) em comparação com o placebo
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## **FORNS X 2014 – PMID: 24602923<sup>6</sup>(B)**

## **MÉTODO DO ESTUDO**

- Desenho: ensaio clínico randomizado Fase III.
- Randomização: não descrita.
- Cegamento: presente.
- Perdas: descritas e menores do que 20%.
- Cálculo amostral: presente.
- Força da evidência: Oxford (2b); GRADE (moderada).

## **CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO**

- Pacientes: hepatite C, genótipos 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=161): simeprevir [150 mg (1x/dia)] por 12 semanas, associado a ribavirina e Interferon .

- Comparação (n=155): placebo por 12 semanas, associado a ribavirina e Interferon.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

## RESULTADOS

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 12 semanas, de 43,1% (IC95%: 33,6 a 52,6) – NNT: 2, com a intervenção (simeprevir) em comparação com o placebo.
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## SÍNTESE PRINCIPAL DA EVIDÊNCIA

Há evidência de qualidade forte a moderada para sustentar que: em pacientes com hepatite C, genótipo 1, sem tratamento prévio.

## O BENEFÍCIO

A Intervenção: simeprevir [100 ou 150 mg (1x/dia)], por 12 semanas, associado a peginterferon e ribavirina, aumenta a resposta sustentada (12 semanas) de 26,9% a 43,1% (NNT: 2 a 3), quando comparado ao placebo. São necessários serem tratados de dois a três pacientes para a obtenção de uma resposta sustentada de 12 semanas.

## O DANO

Não há diferença na ocorrência de eventos adversos graves, com o uso de simeprevir, associado a peginterferon e ribavirina, quando comparado ao placebo.

## Referências

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. Disponível em <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6. PMID: 18436948.
3. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 403-13. PMID: 24907225.
4. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 414-26. PMID: 24907224.
5. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2014; 61: 219-27. PMID: 24727123.
6. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 1669-79. PMID: 24602923.

## Sobre a leitura desse estudo:

A informação científica disponível nesta avaliação tem como objetivo contribuir com a tomada de decisão em saúde, e deve ser utilizada com discernimento pelo médico responsável. A tomada de decisão deve considerar, sobretudo, a experiência médica adquirida e os valores, preferências e circunstâncias do paciente individual, que deve participar ativamente da decisão, mediante o conhecimento prévio dos riscos e benefícios das diversas opções de tratamento disponíveis (decisão compartilhada baseada em evidência).

