

## Sofosbuvir no tratamento da hepatite C Tipo 2 e 3 - (HCV2) (HCV3)

Wanderley M. Bernardo.

### QUESTÃO CLÍNICA

Qual a eficácia e risco do uso de sofosbuvir no tratamento da hepatite c por vírus genótipos 2 ou 3 (HCV2 ou HCV3) ?

### INTRODUÇÃO

A infecção por vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde mundial, no qual os pacientes permanecem cronicamente infectados, com risco aumentado de cirrose e carcinoma hepatocelular. O uso de interferon e ribavirina tem sido o tratamento utilizado até então, estando associado a taxas de resposta viral sustentada baixas, apesar de sua também baixa toxicidade. Novos medicamentos antivirais de ação direta, especificamente concebidos para inibir três proteínas virais (a protease NS3/4A, a proteína NS5A e NS5B RNA polimerase RNA dependente) estão disponíveis na atualidade, com o objetivo de aumentar a resposta sustentada em 12 semanas (desfecho principal de eficácia), sem alterar a toxicidade.

A NS5B RNA-polimerase dependente de RNA é responsável pela replicação do RNA do HCV. Existem duas classes principais de inibidores NS5B. Estes são: os inibidores do núcleo (inibidores nucleosídicos ou de nucleotídeos), que se ligam ao local ativo da enzima e causam a terminação prematura da cadeia; e os inibidores não nucleosídicos, que se ligam de forma ativa local, mas causam uma alteração conformacional que inibe a atividade da RNA polimerase. Vários agentes estão atualmente em estágio avançado de desenvolvimento, e o sofosbuvir (inibidor nucleosídico) recentemente se tornou o primeiro inibidor NS5B a ser licenciado para tratamento da infecção pelo HCV.

O objetivo desta avaliação é identificar qual o papel (benefício e dano) do uso do sofosbuvir no tratamento de pacientes HCV genótipos tipo 2 ou 3.

### MÉTODO

Critérios de inclusão e exclusão da evidência utilizada

- Desenho do estudo: ensaios clínicos randomizados.

- Paciente: hepatite C por vírus genótipos 2 ou 3
- Intervenção: sofosbuvir em associação ou não
- Comparação: tratamento convencional
- Outcome: resposta viral sustentada em 12 semanas
- Excluídos: estudos comparando drogas de mesma classe com sofosbuvir, ou estudos comparando regimes de tratamento de sofosbuvir.

## **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 = 3.177

## **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**

3.177 artigos.

### **Evidência excluída**

3.173 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): 24428467; 24795201; 23607594; 23607593

## **RESULTADOS POR ESTUDO INCLUÍDO SULKOWSKI MS 2014 – PMID: 24428467<sup>3</sup>(B)**

### **Método do estudo**

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

### **Características do estudo**

- Pacientes: hepatite C, genótipos 2 ou 3, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=14): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a daclastavir [60 mg (1x/dia)] sem ribavirina por 24 semanas.
- Comparação (n=14): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a daclastavir [60 mg (1x/dia)] com ribavirina por 24 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

### **Resultados**

- Benefício: ausência de diferença, na resposta sustentada em 12 semanas, entre os grupos de intervenção (sofosbuvir e daclastavir) e de comparação (sofosbuvir, daclastavir e ribavirina).
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## **ZEUZEM S 2014 – PMID: 24795201<sup>4</sup>(B)**

### **Método do estudo**

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

### **Características do estudo**

- Pacientes: hepatite C, genótipos 2 ou 3, com ou sem tratamento prévio.
- Intervenção (n= 73 – genótipo 2; n= 250 – genótipo 3): sofosbuvir [400mg (1x/dia)] associado a ribavirina (VO 1000/1200mg) por 12 semanas (genótipo 2) e 24 semanas (genótipo 3).
- Comparação (n= 85): Placebo por 12 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

### **Resultados**

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 12 semanas, nos grupos de intervenção (sofosbuvir e ribavirina), em comparação com o placebo, de 93,1% (IC95% 87,3 a 98,9), NNT= 1 (genótipo 2); e de 85% (IC95% 80,8 a 89,6), NNT= 1 (genótipo 3).
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## **LAWITZ E 2013 – PMID: 23607594<sup>5</sup>(B)**

### **Método do estudo**

- Desenho: ensaio clínico randomizado Fase III.
- Randomização: apropriada.
- Cegamento: ausente.
- Perdas: descritas e menores do que 20% na Intervenção e de 20,45% na comparação.

- Cálculo amostral: presente.
- Força da evidência: Oxford (2b); GRADE (moderado).

### **Características do estudo**

- Pacientes: hepatite C, genótipos 2 ou 3, sem tratamento prévio
- Intervenção (n=256): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 12 semanas.
- Comparação (n=243): peginterferon [180 µg SC (1x/semana)] e ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 24 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves

### **Resultados**

- Benefício: ausência de diferença, na resposta sustentada em 12 semanas, entre os grupos de intervenção (sofosbuvir e ribavirina) e de comparação (peginterferon e ribavirina)
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## **JACOBSON IM 2013 – PMID: 23607593<sup>6</sup>(B)**

### **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 (2b); GRADE (moderado).

### **Características do estudo**

- Pacientes: hepatite C, genótipos 2 ou 3, com tratamento prévio.
- Intervenção (n=207): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 12 semanas.

- Comparação (n=71): Placebo por 12 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

## Resultados

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 12 semanas, de 77,7% (NNT: 1) no grupo de intervenção sofosbuvir 400 mg (IC95% 72,1 a 83,4), quando comparado 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 moderada para sustentar que:**

**Em pacientes com hepatite C, genótipo 2 ou 3, com ou sem tratamento prévio.**

## O BENEFÍCIO

A Intervenção: sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 12 semanas, aumenta a resposta sustentada (12 semanas) em 77,7% (NNT: 1), quando comparado ao placebo. Este aumento de resposta é de 93,1%, quando o genótipo tipo 2 é considerado individualmente. O aumento da resposta individual do genótipo 3, é de 85,0%, no tratamento de 24 semanas. Estima-se, então, que a cada paciente tratado, independente do genótipo e duração, um paciente obtém resposta sustentada de 12 semanas.

## O DANO

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

## SÍNTESE SECUNDÁRIA DA EVIDÊNCIA

A Intervenção: sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a interferon e ribavirina, por 12 semanas, produz resposta sustentada (12 semanas) semelhante à obtida com a associação de peginterferon

[180 µg SC (1x/semana)] e ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 24 semanas. Os eventos adversos graves também tem índice semelhante.

A Intervenção: sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a daclastavir [60 mg (1x/dia)], e ribavirina, por 24 semanas, produz resposta sustentada de 12 semanas semelhante à obtida sem ribavirina.

## 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. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211–21. PMID: 24428467.
4. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993–2001. PMID: 24795201.
5. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87. PMID: 23607594.
6. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867–77. PMID: 23607593.