

## USO DE DACLASTAVIR NO TRATAMENTO DA HEPATITE C POR VÍRUS GENÓTIPO 1 (HCV1)

Wanderley Marques Bernardo

### QUESTÃO CLÍNICA

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

### 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 até então, estando associados 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 fora a ativa local, mas causam uma alteração conformacional que inibe a atividade da RNA polimerase. O Daclastavir é um inibidor NS5A do HCV com potência picomolar, um perfil farmacocinético que suporta a administração uma vez ao dia, e uma ampla cobertura genotípica *in vitro*. O Daclastavir exerce atividade antiviral por meio do bloqueio da clivagem mediada pela protease NS3, da poliproteína viral; alterando a localização subcelular de NS5A; prevenindo a hiperfosforilação da NS5A; e inibindo a formação de complexos de replicação virais.

O objetivo desta avaliação é identificar qual o papel (benefício e dano) do uso do Daclastavir 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.
- Paciente: hepatite C por vírus genótipo 1.
- Intervenção: Daclastavir em associação ou não.
- Comparação: tratamento convencional.
- Outcome: resposta viral sustentada em 12 ou 24 semanas.
- Excluídos estudos comparando drogas de mesma classe com Daclastavir, ou estudos comparando regimes de tratamento de Daclastavir.

## 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 = 3.237

## GRADUAÇÃO DA FORÇA DA EVIDÊNCIA

A informação científica utilizada para sustentar esta avaliação será graduada pelos sistemas Oxford e GRADE.

## RESULTADO

### Evidência recuperada

3.237 artigos.

### Evidência excluída

3.234 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): 25080450; 24451151; 22714001.

## **RESULTADOS POR ESTUDO INCLUÍDO HÉZODE C 2015 – PMID: 25080450<sup>3</sup>(B)**

### **MÉTODO DO ESTUDO**

- Desenho: Ensaio Clínico Randomizado Fase II b.
- Randomização: apropriada.
- 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, genótipo 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=317): Daclastavir [20 mg ou 60 mg (1x/dia)] associado a Peginterferon [180 µg (semana)] e Ribavirina [1g a 1,2g (2x/dia)] por 24 semanas.
- Comparação (n=78): Placebo associado a Ribavirina e Interferon por 24 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 24 semanas e eventos adversos graves.

### **RESULTADOS**

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 24 semanas, com o Daclastavir 20mg e 60mg, de 21,7% [(IC95% 7,9 a 35,4%) – NNT = 5] e 22,1% [(IC95% 8,3 a 35,8%) – NNT = 5], respectivamente.
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## **IZUMI N 2014 – PMID: 244511514(B)**

### **MÉTODO DO ESTUDO**

- Desenho: Ensaio Clínico Randomizado Fase II.
- Randomização: apropriada.
- Cegamento: presente.
- Perdas: descritas e maiores do que 20%.
- Cálculo amostral: presente.
- Força da evidência: Oxford (2b); GRADE (fraca).

### **CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO**

- Pacientes: hepatite C, genótipo 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=17): Daclastavir [10 mg ou 60 mg (1x/dia)] associado a Peginterferon [180 µg (semana)] e Ribavirina [600mg a 1,0g (2x/dia)] por 24 semanas.
- Comparação (n=59): Placebo por 24 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 24 semanas e eventos adversos graves.

### **RESULTADOS**

- Benefício: ausência de diferença, na resposta sustentada em 24 semanas, entre os grupos de intervenção (Daclastavir) e de comparação (Placebo).
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## **POL S 2012 – PMID: 22714001<sup>5</sup>(B)**

### **MÉTODO DO ESTUDO**

- Desenho: Ensaio Clínico Randomizado Fase III.
- Randomização: apropriada.
- Cegamento: presente.

- Perdas: descritas e maiores de 20%.
- Cálculo amostral: presente.
- Força da evidência: Oxford (2b); grade (moderada).

## **CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO**

- Pacientes: hepatite C, genótipos 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=76): Daclastavir [3mg, 10 mg ou 60 mg (1x/dia)] associado a Peginterferon [180 µg] e Ribavirina [600mg a 1,0g (2x/dia)] por 12 semanas .
- Comparação (n=91): Placebo por 12 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

## **RESULTADOS**

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 12 semanas, com o Daclastavir 3mg, 10mg ou 60mg, de 16,6% [(IC95% -20,4 a 53,7%) – NNT = NS], 66,6% [(IC95% 37,6 a 95,7%) – NNT = 2] e 58,3% [(IC95% 26,0 a 90,6%) – NNT = 2], respectivamente.
- 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 1, sem tratamento prévio.

## **O BENEFÍCIO**

A Intervenção: Daclastavir [10 ou 20 mg (1x/dia)] associado a Peginterferon [180 µg SC (1x/semana)] e Ribavirina (VO 600 a 1200 mg 2x/dia) por 12 semanas, aumenta a resposta sustentada (12 semanas) em 21,7% (NNT: 5) e 66,6% (NNT: 2), respectivamente, quando comparado ao Placebo. São necessários serem tratados de dois a cinco 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 Daclastavir associado a Peginterferon e Ribavirina, quando comparado ao P 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. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2015; 64: 948-56. PMID: 25080450.
4. Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antivir Ther* 2014; 19: 501-10. PMID: 24451151.
5. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, Tatum HA, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 671-7. PMID: 22714001.

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).