

## Sofosbuvir no tratamento da hepatite C Tipo 1 - (HCV1)

### QUESTÃO CLÍNICA

Qual a eficácia e risco do uso de sofosbuvir 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 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 fora a 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 genótipo tipo 1.

### MÉTODO

Critérios de inclusão e exclusão da evidência utilizada:

- Desenho do estudo: ensaios clínicos randomizados.

- Paciente: hepatite C por vírus genótipo 1.
- 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 = 3.125*

## **GRADUAÇÃO DA FORÇA DA EVIDÊNCIA**

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

## **RESULTADO**

### **Evidência recuperada**

3.125 artigos

### **Evidência excluída**

3.116 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): 25557952; 25078309; 24428467; 23499440; 23499158

## **RESULTADOS POR ESTUDO INCLUÍDO** **PEARLMAN BL 2015 – PMID: 25557952<sup>1</sup>(B)**

### **Método do estudo**

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

### **Características do estudo**

- Pacientes: hepatite C, genótipo 1, com e sem (40%) tratamento prévio.
- Intervenção (n=58): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a simeprevir [150 mg (1x/dia)] por 12 semanas.
- Comparação (n=24): sofosbuvir associado a ribavirina e interferon por 12 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 simeprevir) e de comparação (sofosbuvir, ribavirina e interferon).
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## **LAWITZ E 2014 – PMID: 25078309<sup>2</sup>(B)**

### **Método do estudo**

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

### **Características do estudo**

- Pacientes: hepatite C, genótipo 1, com e sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=106): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a simeprevir [50 mg (1x/dia)] e ribavirina, por 12 semanas ou 24 semanas.
- Comparação (n=59): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a simeprevir [50 mg (1x/dia)] sem ribavirina, por 12 semanas ou 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, simeprevir e ribavirina) e de comparação (sofosbuvir e simeprevir).
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

### **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 1, com e sem (75%) tratamento prévio.
- Intervenção (n=76): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a daclastavir [60 mg (1x/dia)] e ribavirina por 12 ou 24 semanas.
- Comparação (n=91): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a daclastavir [60 mg (1x/dia)] sem ribavirina por 12 ou 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, daclastavir e ribavirina) e de comparação (sofosbuvir e daclastavir).
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## **KOWDLEY KV 2013 – PMID: 23499440<sup>4</sup>(B)**

### **Método do estudo**

- Desenho: ensaio clínico randomizado Fase II.
- 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 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=161): sofosbuvir [400mg (1x/dia)] associado a peginterferon [180µg SC (1x/semana)] e ribavirina (VO 1000/1200mg) por 12 ou 24 semanas.
- Comparação (n=155): sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a peginterferon [180 µg SC (1x/semana)] e ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 12 semanas, seguido de sofosbuvir [400 mg (1x/

- dia]] associado, ou não, a ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 12 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, peginterferon e ribavirina) e de comparação (sofosbuvir e ribavirina).
- Dano: ausência de diferença entre os grupos da intervenção e comparação, com relação a eventos adversos graves.

## LAWITZ E 2013 – PMID: 23499158<sup>5</sup>(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 (moderado).

### Características do estudo

- Pacientes: hepatite C, genótipos 1, sem tratamento prévio.
- Intervenção (n=96 [48 de 200 mg e 48 de 400 MG]): sofosbuvir [200 ou 400 mg (1x/dia)] associado a peginterferon [180 µg SC (1x/semana)] e ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 12 semanas.
- Comparação (n=26): placebo associado a peginterferon [180 µg SC (1x/semana)] e ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 12 semanas.
- Desfecho: resposta sustentada em 12 semanas e eventos adversos graves.

### Resultados

- Benefício: aumento na resposta sustentada em 12 semanas, de 32% (NNT: 3) nos grupos de intervenção sofosbuvir 200 mg e 400 mg (IC95% 0,09, 0,63), 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 1, com ou sem tratamento prévio.**

### O BENEFÍCIO

A Intervenção: sofosbuvir [200 ou 400 mg (1x/dia)] associado a peginterferon [180 µg SC (1x/semana)] e ribavirina (VO 1000 ou 1200 mg) por 12 semanas, aumenta a resposta sustentada (12 semanas) em 32% (NNT: 3), quando comparado ao placebo. São necessários serem tratados 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 sofosbuvir associado a peginterferon e ribavirina, ou a simeprevir, ou a daclastavir e ribavirina, quando comparado ao placebo, ou a outras associações.

## 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 quando associado a Simeprevir [150 mg (1x/dia)]. O uso de sofosbuvir associado ao interferon e ribavirina poderia ser substituído pela associação com simeprevir. Avaliar custo.

A Intervenção: sofosbuvir [400 mg (1x/dia)] associado a simeprevir [50 mg (1x/dia)], ou a daclastavir [60 mg (1x/dia)], e ribavirina, por 12 semanas, produz resposta sustentada de 12 semanas semelhante à obtida sem ribavirina. O sofosbuvir, quando associado ao simeprevir ou daclastavir, poderia dispensar o uso concomitante de ribavirina, entretanto não há estudos comparando o uso de sofosbuvir associado a simeprevir ou daclastavir, com sofosbuvir associado a ribavirina. Avaliar custo.

## 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. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The Combination of Simeprevir and Sofosbuvir Is More Effective Than That of Peginterferon, Ribavirin, and Sofosbuvir for Patients With Hepatitis C-Related Child's Class A Cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 148: 762-770. PMID: 25557952.
4. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384: 1756-65. PMID: 25078309.
5. 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.
6. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013; 381: 2100-7. PMID: 23499440.
7. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401-8. PMID: 23499158.