

# Evidência de vida real do sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) como tratamento de elevada efetividade e ferramenta de eliminação em populações vulneráveis de doentes com perturbações mentais, reclusos ou sem abrigo

L Barrett<sup>1</sup>, S Rosati<sup>2</sup>, M Garcia-Retortillo<sup>3</sup>, H Wedemeyer<sup>4</sup>, E Teti<sup>5</sup>, F Pérez Hernández<sup>6</sup>, M Selfridge<sup>7</sup>, A Wong<sup>8</sup>, S Rodriguez-Tajes<sup>9</sup>, L Morano<sup>10</sup>, C Brixio<sup>11</sup>, E Jiménez Mutiloa<sup>12</sup>, J O'Loan<sup>13</sup>, M Milella<sup>14</sup>, F Campanale<sup>15</sup>, **G Macedo**<sup>16</sup>, M F Guerra Veloz<sup>17</sup>, I Maida<sup>18</sup>, R Ranieri<sup>19</sup>, A Martins<sup>20</sup>, A Bascià<sup>21</sup>, M Buti<sup>22</sup>, C M Fernandez-Rodriguez<sup>23</sup>, B Conway<sup>24</sup>, J Foucher<sup>25</sup>, S Fagioli<sup>26</sup>, A Ramji<sup>27</sup>, M Fenech<sup>28</sup>, P Ryan<sup>29</sup>, S Borgia<sup>30</sup>, A Mangia<sup>31</sup>, I Ntalla<sup>32</sup>, C Hernandez<sup>33</sup>, M Mertens<sup>33</sup>, K Vanstraelen<sup>33</sup>, V Calvaruso<sup>34</sup>

<sup>1</sup>NSHA/Universidade de Dalhousie, Halifax, NS, Canadá; <sup>2</sup>I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani IRCCS ROMEO, Itália; <sup>3</sup>Instituto de Investigación Médica Hospital del Mar (IMIM), Barcelona, Espanha; <sup>4</sup>Hospital Universitario de Essen, Alemanha; <sup>5</sup>Universidade Tor Vergata, Roma, Itália; <sup>6</sup>Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria, Espanha; <sup>7</sup>Centro Médico Cool Aid Community Health Centre, Victoria, BC, Canadá; <sup>8</sup>Universidade de Saskatchewan, Regina, SK; <sup>9</sup>Hospital Clinic Barcelona, Espanha; <sup>10</sup>Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo, Espanha; <sup>11</sup>Dept Gastroenterol & Digest Oncol, Liege, Bélgica; <sup>12</sup>Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Espanha; <sup>13</sup>Kombi Clinic & Medeco Inala, Brisbane, Austrália; <sup>14</sup>Clínica de doenças Infecciosas, Universidade de Bari, Itália; <sup>15</sup>BAT, ASL BAT e Consultor de Doenças Infecciosas e Centro de Detenção, Trani, Itália; <sup>16</sup>Centro Hospitalar S.João, Porto, Portugal; <sup>17</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Espanha; <sup>18</sup>Universidade de Sassari, Itália; <sup>19</sup>Hospital Universitario San Paolo de Milano, Itália; <sup>20</sup>Hospital Prof Dr Fernando Fonseca, Amadora, Portugal; <sup>21</sup>Policlinica "Cittadella della Salute", Lecce, Itália; <sup>22</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha; <sup>23</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcon, Espanha; <sup>24</sup>Centro de Doenças Infecciosas de Vancouver, Vancouver, Canadá; <sup>25</sup>Centro Hospitalar Universitario de Bordeaux, França; <sup>26</sup>Asst Papa Giovanni XXIII, Itália - Rede HCV Lombardia; <sup>27</sup>Universidade British Columbia, Canadá; <sup>28</sup>Clínica Better Access Medical, Brisbane, Austrália; <sup>29</sup>Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha; <sup>30</sup>Sistema de Saúde William Osler, Brampton, Ontário, Canadá; <sup>31</sup>Casa Sollievo Della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Itália; <sup>32</sup>Farmacovigilância e Epidemiologia, Gilead Sciences Europe Ltd. U.K.; <sup>33</sup>Questões Médicas, Gilead Sciences Europe Ltd. U.K.; <sup>34</sup>Medicina Interna e Especialidades Médicas, PROMISE; Universidade de Palermo, Itália

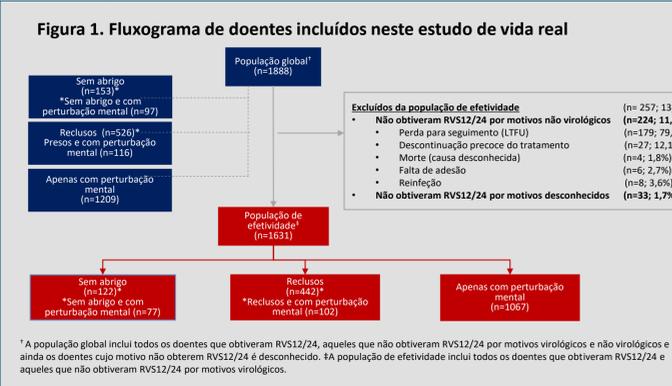
## INTRODUÇÃO

- O tratamento das **populações vulneráveis** deve ser priorizado com vista a alcançar as metas da OMS para a eliminação do VHC até 2030, incluindo doentes com **perturbações mentais, reclusos ou sem abrigo**.
- A **simplificação** da cascata de tratamento e o início rápido do tratamento são fundamentais para alcançar este objetivo, sobretudo nesta era COVID-19.
- O **sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL)** é um regime sem inibidor da protease, pangénotípico, panfibrótico, de duração única, toma de comprimido único, sem restrições alimentares e com interações medicamentosas limitadas, permitindo a simplificação do tratamento.

## Objetivo

- Este estudo de vida real avalia o **SOF/VEL** como uma **estratégia simples** para implementar uma abordagem de testar e tratar em doentes vulneráveis com VHC, analisando a efetividade de SOF/VEL durante 12 semanas numa população VHC com **perturbações mentais e/ou reclusos ou sem abrigo**.

## Metodologia



- Foram elegíveis doentes **adultos** (≥18 anos) de 33 coortes clínicas na Austrália, Canadá, Europa e EUA.
- Os doentes foram tratados de acordo com as normas de tratamento locais e incluídos no estudo se o tratamento com **SOF/VEL durante 12 semanas** fosse concluído até fevereiro de 2020, e tivessem perturbação mental e/ou fossem reclusos ou sem abrigo.
- Os critérios de exclusão foram:
  - Histórico de descompensação hepática
  - Exposição prévia a inibidor de NSSA
  - Carcinoma hepatocelular
  - Mais de 12 semanas de tratamento com SOF/VEL
  - Adição de ribavirina
- O **endpoint** desta análise foi **RVS12/24** (resposta virológica sustentada ≥ 12 semanas após o fim do tratamento)
- Todas as análises foram efetuadas utilizando R versão 3.5.2



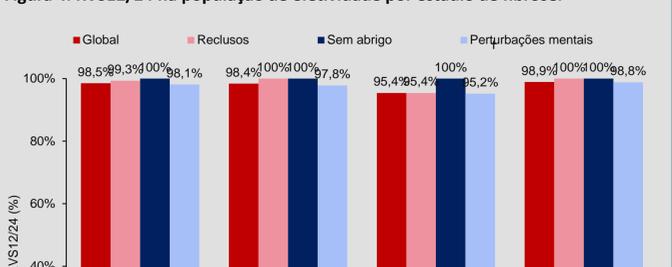
## RESULTADOS

- As **características** da população diversificada de doentes incluída nesta análise podem ser consultadas na Figura 1 e na Tabela 1.
- A **RVS12/24** foi elevada em todos os diferentes subgrupos da população de efetividade, tal como ilustrado nas Figuras 2 a 6.
- Tal como apresentado na Tabela 2, apenas 1,7% dos doentes não alcançou RVS12/24 devido a uma **falência virológica**.
- No global, a causa principal para não alcançar RVS12/24 foi por **falência não virológica**, a maioria devido a **LTFU** (179/79,9%).
- Para os doentes com informação de **adesão** disponível (n=1119), a adesão foi inferior a 80% em 30 doentes (2,3%) e inferior a 90% em 45 doentes (4,0%), ambos os grupos atingindo o 100% de RVS12/24.
- Curiosamente, na população sem abrigo, 10,1% e 16,8% apresentaram uma adesão inferior a 80% e a 90%, respetivamente.
- A média (DP) de **tempo de tratamento** foi no global de 156 ± 18 dias (n=1422) e variou entre 146 ± 13 dias (doentes reclusos), 148 ± 18 dias (doentes com perturbações mentais) e 194 ± 125 dias (doentes sem abrigo). A RVS12/24 foi igualmente elevada nas diferentes populações de doentes, tal como ilustrado na Figura 6.

**Tabela 2. Resultado do tratamento em todas as populações**

Resultado do tratamento, n (%)	Global (n=1888)	Reclusos (n=526)	Sem abrigo (n=153)	Perturbações mentais (n=1422)*
RVS12/24 global	1598 (84,6%)	437 (83,1%)	122 (79,7%)	1216 (85,5%)
Falência virológica	33 (1,7%)	5 (1%)	0 (0%)	30 (2,1%)
Falência não virológica*	224 (11,9%)	82 (15,6%)	30 (19,6%)	146 (10,3%)
LTFU*	179 (79,9%)	73 (89,0%)	23 (76,7%)	111 (76,0%)
Descontinuação precoce do tratamento*	27 (12,0%)	6 (7,3%)	1 (3,3%)	22 (15,1%)
Reinfecção*	8 (3,6%)	2 (2,4%)	5 (16,7%)	4 (2,7%)
Morte (causa desconhecida)*	4 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,7%)
Falta de adesão*	6 (2,7%)	1 (1,2%)	1 (3,3%)	5 (3,4%)
Falência por motivo desconhecido	33 (1,7%)	2 (0,4%)	1 (0,7%)	30 (2,1%)

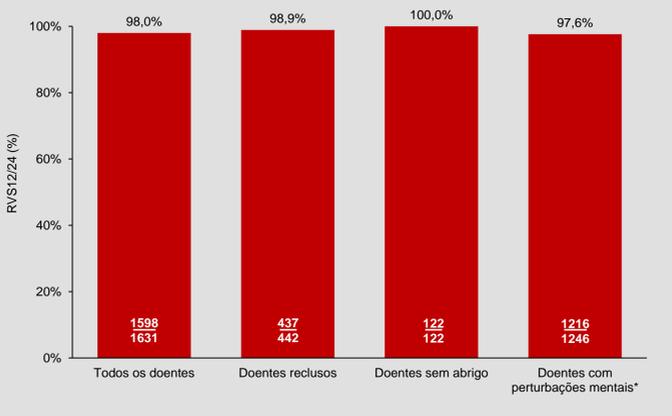
**Figura 4. RVS12/24 na população de efetividade por estágio de fibrose.\***



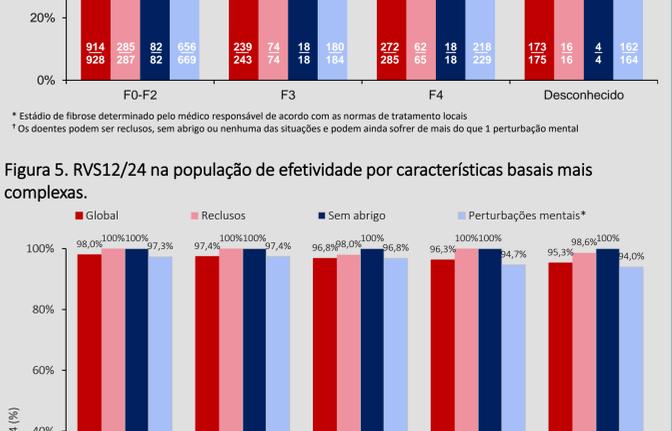
**Tabela 1. Demografia basal e características clínicas dos doentes infetados com VHC para todas as populações**

Características dos doentes	Global (n=1888)	Doentes reclusos (n=526)	Doentes sem abrigo (n=153)	Doentes com perturbações mentais* (n=1422)
Idade (y), média (desvio padrão)	50 (0,3)	44 (0,4)	45 (0,9)	52 (0,4)
Género – masculino, n (%)	1347 (71,3%)	481 (91,4%)	136 (88,9%)	913 (64,2%)
Estádio da fibrose, n (%)				
F0-F2	1098 (58,2%)	343 (65,2%)	108 (70,6%)	782 (55,0%)
F3	273 (14,5%)	83 (15,8%)	21 (13,7%)	205 (14,4%)
F4	358 (19,0%)	78 (14,8%)	19 (12,4%)	291 (20,5%)
Desconhecido	159 (8,4%)	22 (4,2%)	5 (3,3%)	144 (10,1%)
Histórico de tratamento, n (%)				
Nunca receberam tratamento	1633 (86,5%)	446 (84,8%)	140 (91,5%)	1234 (86,8%)
Com experiência de tratamento (nunca receberam AAD)	234 (12,4%)	59 (11,2%)	13 (8,5%)	188 (13,2%)
Histórico de tratamento desconhecido	21 (1,1%)	21 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Genótipo do VHC, n (%)				
GT1	815 (43,2%)	227 (43,2%)	56 (36,6%)	619 (43,5%)
GT2	219 (11,6%)	18 (3,4%)	2 (1,3%)	202 (14,2%)
GT3	686 (36,3%)	236 (44,9%)	65 (42,5%)	486 (34,2%)
GT4-6	112 (5,9%)	36 (6,8%)	7 (4,6%)	84 (5,9%)
GT misto/desconhecido	56 (3%)	9 (1,7%)	23 (15%)	31 (2,2%)
Consumo de drogas injetáveis, anterior ou atual, n (%)				
Sim	985 (52,2%)	296 (56,3%)	144 (94,1%)	721 (50,7%)
Consumo ativo de drogas, n (%)	371 (19,7%)	70 (13,3%)	92 (60,1%)	278 (19,5%)
Não	498 (26,4%)	44 (8,4%)	8 (5,2%)	462 (32,5%)
Desconhecido	405 (21,5%)	9 (1,7%)	1 (0,7%)	239 (16,8%)
1 ou mais perturbações mentais, n (%)				
Sim	1422 (75,3%)	116 (22,1%)	97 (63,4%)	1422 (100%)
Não	195 (10,3%)	147 (27,9%)	48 (31,4%)	0 (0%)
Desconhecido	271 (14,4%)	263 (50%)	8 (5,2%)	0 (0%)
Tipo de perturbação mental*, n (%)†				
Ansiiedade	520 (36,6%)	28 (24,1%)	25 (25,8%)	520 (36,6%)
Depressão	553 (38,9%)	20 (17,2%)	28 (28,9%)	553 (38,9%)
Mania ou transtorno bipolar	119 (8,4%)	13 (11,2%)	7 (7,2%)	119 (8,4%)
Transtorno cognitivo ou psiquiátrico	562 (39,5%)	55 (47,4%)	67 (69,1%)	562 (39,5%)
Desconhecido	28 (2%)	21 (18,1%)	0 (0%)	28 (2%)
Consumo de 1 ou mais antipsicóticos, n (%)				
Sim	460 (24,4%)	62 (11,8%)	41 (26,8%)	460 (32,3%)
Não	720 (38,1%)	46 (8,7%)	21 (13,7%)	700 (49,2%)
Desconhecido	708 (37,5%)	418 (79,5%)	91 (59,5%)	262 (18,4%)
Adesão, n (%)				
< 90%	45 (4%)	7 (1,5%)	20 (16,8%)	32 (4,5%)
< 80%	30 (2,7%)	7 (1,5%)	12 (10,1%)	20 (2,8%)
Desconhecido	769 (40,7%)	56 (10,6%)	34 (22,2%)	707 (49,7%)
Tempo desde o diagnóstico com ARN até ao início do tratamento com SOF/VEL, n (%)†				
≤ 1 dia	92 (6,5%)	45 (10,1%)	17 (12,7%)	56 (5,5%)
≤ 1 semana	147 (10,4%)	66 (14,8%)	27 (20,1%)	87 (8,6%)
≤ 1 mês	410 (28,9%)	137 (30,7%)	78 (58,2%)	266 (26,2%)
≤ 3 meses	896 (63,2%)	274 (61,4%)	112 (83,6%)	633 (62,4%)
≤ 6 meses	1149 (81,1%)	348 (78,0%)	117 (87,3%)	829 (81,7%)
> 6 meses	268 (18,9%)	98 (22,0%)	17 (12,7%)	186 (18,3%)
Desconhecido	471 (24,9%)	80 (15,2%)	19 (12,4%)	407 (28,6%)

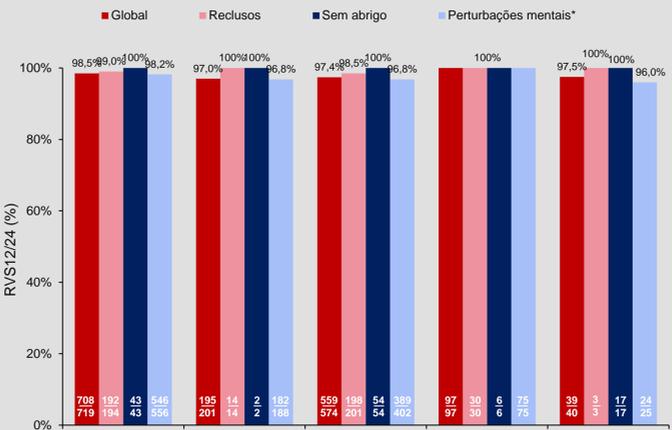
**Figura 2. RVS12/24 na população de efetividade.**



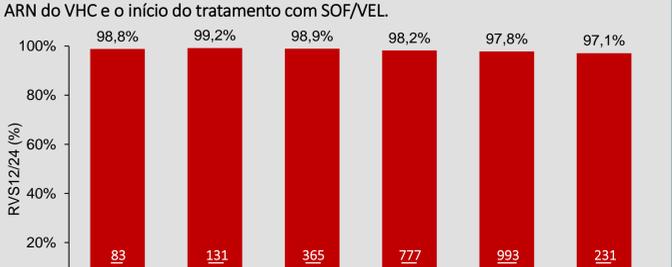
**Figura 5. RVS12/24 na população de efetividade por características basais mais complexas.**



**Figura 3. RVS12/24 na população de efetividade por genótipo.**



**Figura 6. RVS12/24 na população de efetividade por tempo entre o diagnóstico com ARN do VHC e o início do tratamento com SOF/VEL.**



## CONCLUSÕES

- Este **vasto e diverso conjunto de dados de vida real** apresenta taxas **elevadas de RVS** com **SOF/VEL** durante 12 semanas nas **populações** chave de doentes, tradicionalmente consideradas como **difíceis de se ligarem aos cuidados de saúde**.
- Este conjunto de dados mostra que a cura do VHC é possível numa população diversificada de doentes, incluindo
  - doentes com **fatores múltiplos** historicamente considerados como **de pior prognóstico** para a atingir cura do VHC
  - doentes com uma **adesão imperfeita** confirmada, especialmente na população sem abrigo
  - doentes com **múltiplas incertezas**, tais como **informação em falta** sobre o GT, o estágio de fibrose, a adesão, a presença de perturbações mentais ou ainda sobre o consumo de antipsicóticos
  - doentes com uma percentagem elevada de antecedentes e/ou consumo ativo de drogas injetáveis, especialmente nos doentes reclusos e sem abrigo
- O principal motivo para não alcançarem RVS foi a falência não virológica, sobretudo devido a LTFU.
- De um modo geral, foram observadas **taxas reduzidas de não adesão e reinfeção** nesta complexa população de doentes.
- A RVS foi semelhante, independentemente do tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento, fundamentando a viabilidade de uma estratégia de testar e tratar.
- A **estratégia de testar e tratar**, facilmente implementada com o SOF/VEL e apoiada pela "Joint call to action" da AASLD/ALEH/APASL/EASL, poderia aumentar ainda mais a eficácia do tratamento do VHC a nível populacional, **ao reduzir a taxa de falência não virológica** devido a LTFU e fatores relacionados.

## Conflitos de interesse

- Colaboradores da Gilead: CH, IN, KV, MM
- Paletas/Consultoria/Investigação: LB Abbvie, Bristol Myer Squibb, Gilead, Merck, Vivv; SR none; MGR Abbvie, Gilead, Merck; HW Abbott, Bristol-Myers Squibb, Eiger, Falk and Falk Foundation, Gilead, Janssen, Novartis, Roche Diagnostics, Siemens; ET Abbvie, Gilead, Merck; FFH none; MS none; AW Abbvie, Gilead, Merck; SRT Abbvie, Gilead, Merck; JM none; Mmil none; FC none; GM Abbvie, Gilead, Merck; MFGV none, IMI none; RR none; Amartins Abbvie, Gilead; AB none; MB Abbvie, Gilead; CMFR none; BC Area, Abbvie, Astellas, Bayer, Celgene, Gilead, Grifols, Intercept, Kedron, Merck, Novartis; AR Abbvie, Celgene, Gilead, Intercept, Merck Novartis; MF Gilead; PR Janssen, Gilead, Merck, Vivv; SB Abbvie, Gilead; AMangia Bristol-Myers Squibb, Gilead, Intercept, Merck, Janssen; VC Abbvie, Gilead, Merck

## Abreviaturas

AASLD = Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas; ALEH = Associação Latino-Americana para o Estudo do Fígado; APASL = Associação Ásia-Pacífico para o Estudo do Fígado; EASL = Associação Europeia para o Estudo do Fígado; F = fibrose; GT = genótipo; CHC = carcinoma hepatocelular; IV = intravenoso; LTFU = perda para seguimento; RVS12/24 = resposta virológica sustentada 12 ou 24 semanas após o fim do tratamento; TT = tempo desde o diagnóstico com ARN do VHC até ao início do tratamento com SOF/VEL