

Boceprevir e Telaprevir: na Rota da Cura da Hepatite C

Boceprevir and Telaprevir: in the way to cure hepatitis C

José Velosa¹

as coisas que nós concebemos muito claramente
e muito distintamente são todas verdadeiras.
Há somente alguma dificuldade em notar bem quais
são as que nós conhecemos distintamente.

Discurso do Método, DESCARTES
(1596-1650)

Os doentes com hepatite C crónica apresentam um risco aumentado de desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). A progressão da doença depende mais de factores do hospedeiro, como, por exemplo, a duração da infecção, a idade mais avançada e o consumo excessivo de álcool, e não tanto do genótipo ou do nível sérico do RNA do vírus da hepatite C (VHC).

O tratamento *standard* actual para a hepatite C crónica inclui o peginterferão em associação com a ribavirina, durante um período de tempo que varia de acordo com o genótipo e a cinética vírica. A terapêutica deverá ser descontinuada, em qualquer dos genótipos, se o declínio do RNA VHC à 12^a semana for $< 2 \log_{10}$ ou se o vírus for ainda detectável à semana 24. A duração do tratamento estender-se-á por 24 a 72 semanas no genótipo 1 (possivelmente também no 4) e por 16 e 48 semanas nos genótipos 2 e 3, consoante a indetectabilidade do RNA VHC à 4^a e à 24^a semana, a virémia basal e as características do hospedeiro¹. A taxa de resposta virológica mantida (RVM) varia entre 42% e 46% no genótipo 1 e entre 76% e 84% nos genótipos 2 e 3²⁻⁴. Na globalidade, a eficácia da terapêutica com a combinação peginterferão alfa e ribavirina ronda os 50%, o que significa que cerca de metade dos doentes não responde ao tratamento actual, tornando o retratamento a única alternativa para estes doentes, não obstante a sua escassa probabilidade de sucesso. A procura incessante de uma RVM justifica-se plenamente pelo facto de se reconhecer que à erradicação do vírus está associada a cura da infecção⁵, o que nos doentes com cirrose implica uma redução drástica da incidência de CHC e da mortalidade⁶. Podemos, portanto, afirmar que, nos respondedores, a terapêutica antivírica representa um insofismável benefício clínico.

A RAPIDEZ NO DECLÍNIO DA VIRÉMIA E A IL28B SÃO OS MELHORES PREDITORES DE RVM

A razão porque os doentes com o genótipo 1, contrariamente aos doentes com os genótipos 2 ou 3, têm uma taxa de RVM mais baixa não é conhecida. Noutra perspectiva, não existe explicação para a resposta virológica rápida (RVR) mais elevada nos genótipos 2 e 3 (71% e 60%, respectivamente) comparativamente ao genótipo 1 (16%), embora seja indubitável que a RVM está estreitamente ligada à rapidez com que ocorre a eliminação do vírus, isto é, à RVR⁷. Recentemente, verificou-se que determinados polimorfismos no cromossoma 19, a montante do gene *IL28B*, que codifica o interferão lambda 3, estavam associados à resposta à terapêutica com interferão em doentes infectados com o genótipo 1⁸. Os portadores do VHC com o genótipo CC no polimorfismo rs12979860 da *IL28B* tinham taxas de RVM mais elevadas do que os portadores dos genótipos CT e TT (79% vs 38% vs 26%, respectivamente)⁸. O estudo da prevalência destes alelos entre diferentes grupos étnicos revelou que os afro-americanos tinham uma frequência mais baixa do tipo CC quando comparados com os caucasianos (39% vs 16%), e que esta discrepância explicava a taxa de RVM mais baixa nesta população⁸.

Temos, assim, dois fortes preditores de resposta ao tratamento com peginterferão e ribavirina: a *IL28B* e a RVR. De que modo interagem estes dois factores é uma questão interessante, embora sem uma resposta conclusiva no momento presente. Como já foi referido, a RVR parece ser o factor determinante na resposta ao tratamento, sendo a taxa de RVM de 80% nos doentes com RVR, independentemente do genótipo⁷. Fica por esclarecer, por exemplo, se a rapidez na eliminação vírica,

¹Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria, Av. Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal; Tel: +351 217 805 452; Fax: +351 217 932 605; E-mail: josevelosa@fm.ul.pt; Recebido para publicação: 28/06/2011 e Aceite para publicação: 18/07/2011.

consubstanciada na prática pela RVR, não estará associada ao genótipo CC da *IL28B*. Este assunto foi, até certo ponto, analisado por *Thompson et al*⁹ em doentes com o genótipo 1 e por *Mangia et al*¹⁰ nos genótipos 2 e 3. Ambos os estudos demonstram que a RVR é o preditor mais robusto de RVM qualquer que seja o genótipo da *IL28B*. Os doentes com o genótipo CC têm um declínio mais rápido do RNA VHC, o que se traduz numa RVR e numa resposta virológica precoce (semana 12) mais elevadas⁹. A influência da *IL28B* na RVM foi particularmente notória nos doentes sem RVR, nos quais mostrou ter um forte valor predizente: o genótipo CC duplica (66% vs 31%) a probabilidade de RVM⁹. Nos doentes com genótipo 2 ou 3, que se caracterizam precisamente por uma elevada probabilidade de RVR⁷, a *IL28B* não está associada a uma taxa aumentada de RVR¹⁰ mas, à semelhança do genótipo 1, embora de forma menos marcada, a *IL28B* provou ter um forte valor predizente de resposta nos doentes sem RVR. Nos doentes com genótipo 2 ou 3, a presença do alelo C (CC ou CT) era um indicador de RVM¹⁰.

Nem todos os doentes com *IL28B* de tipo CC conseguem uma RVR. Como é sabido, esta ocorre em menos de 15% dos doentes com genótipo 1, apesar de neste genótipo a *IL28B* de tipo CC estar presente em 37% dos doentes de raça caucasiana⁸.

Dado que tanto a *IL28B* como a RVR influenciam de forma tão marcada a RVM, seria lógico que estas duas variáveis fossem incluídas na estratificação da terapêutica tripla. A tentativa de personalizar os esquemas terapêuticos parece-nos, nesta circuns-

tância, incontornável se tivermos em consideração os seguintes factos: (a) apenas os doentes com genótipo 1 são elegíveis para os inibidores da protease; (b) o elevado custo da terapêutica tripla; (c) o incremento dos efeitos adversos e a conseqüente redução na adesão à terapêutica; (d) e o risco de selecção de estirpes resistentes aos antiviricos de acção directa no vírus (*direct-acting antivirals*, ou DAAs, na designação anglo-saxónica). Assim, neste momento importa definir quem beneficia da terapêutica tripla e quem, sem afectar a taxa de RVM, pode ser tratado apenas com a terapêutica dupla. E, por outro lado, escrutinar em que doentes a terapêutica poderá ser encurtada para 24 semanas.

NOVOS PARADIGMAS NA TERAPÊUTICA DA HEPATITE C CRÓNICA

Com a recente aprovação dos primeiros DAAs – os inibidores da protease boceprevir e telaprevir –, um maior número de doentes tem a oportunidade de conseguir a cura da hepatite C. Os ensaios da fase II em doentes *naïves*, usando o telaprevir em combinação com o peginterferão alfa 2a e a ribavirina, mostraram um acréscimo de 20%-26% na RVM nos regimes com telaprevir, comparativamente à terapêutica *standard*^{11,12}. Estes estudos demonstraram, também, que o regime de 12 semanas de telaprevir em associação com 24 semanas de peginterferão mais ribavirina era o melhor compromisso entre a eficácia e a segurança e, por outro lado, realçaram a importância da ribavirina na prevenção da recidiva.

Quadro 1. Resumo dos Ensaios de Fase III de Terapêutica Combinada com Inibidor da Protease (IP), Peginterferão (P) e Ribavirina (R) em Doentes com Hepatite C Crónica, Genótipo 1

Ensaio	Esquema Terapêutico		Nº de doentes	Duração TT / eRVR (%) duração PR TT/C (sem.)		RVM (%)		Recidiva (%) TT/C
	Lead-in	Fármacos		Terap. Tripla (IP+P+R)	Controlo (P+R)			
Doentes sem tratamento prévio								
<i>Advance</i> ¹⁴	Não	T + P2a+R	1088	12 / 24-48	68/9	75	44	9/28
<i>Sprint 2</i> ¹³	Sim	B+P2b+R	1097	24 / 28-48 44 / 48	-	67 68	40	4 8
<i>Illuminate</i> ¹⁷	Não	T+P2a+R	540	12 / 24-48	65/-	72	-	8/-
Doentes não-respondedores								
<i>Realize</i> ¹⁶	Não	T+P2a+R	662	12 / 48	57/19	64	17	13/65
	Sim	PR+T+PR		12 / 48	71/19*	66		13/65
<i>Respond 2</i> ¹⁵	Sim	B+P2b+R	403	32 / 36-48	46/9*	59	21	15/32
				44 / 48	52/9*	66		12/32

TT, terapêutica tripla; PR, peginterferão e ribavirina; C, controlo; eRVR, resposta virológica rápida, com RNA VHC indetectável entre as semanas 4 e 12; RVM, resposta virológica mantida; T, telaprevir; B, boceprevir; P2a, peginterferão α -2a; P2b, peginterferão α -2b; *Lead-in*, 4 semanas de tratamento com peginterferão e ribavirina previamente ao início da terapêutica tripla; * RVR à semana 8 (4ª semana de TT)

No Quadro 1 apresentamos um resumo dos estudos da fase III de tratamento da hepatite C crônica, genótipo 1, usando os dois inibidores da protease já disponíveis no mercado – boceprevir e telaprevir –, em doentes sem tratamento prévio e em não respondedores. Da análise dos estudos publicados¹³⁻¹⁷ e, ainda, dos resumos das características dos dois medicamentos, é possível concluir que ambos os fármacos devem ser utilizados em combinação com a terapêutica *standard*. O boceprevir na dose de 800 mg, 3 vezes por dia, precedido por uma fase de *lead-in* de 4 semanas de peginterferão alfa 2b e ribavirina, que se mantêm nas 24 semanas de terapêutica com boceprevir nos doentes que conseguem RVR (RNA VHC indetectável à 4^a semana de terapêutica com boceprevir); ou durante um período adicional de mais 20 semanas (total 48 semanas de terapêutica *standard*) nos doentes sem RVR¹³. O telaprevir na dose de 750 mg, 3 vezes por dia, durante as primeiras 12 semanas, em combinação com o peginterferão alfa-2a e ribavirina, que deve continuar mais 24 ou 48 semanas, consoante ocorra, ou não, uma *extended*

RVR (*eRVR*, ou seja, indetectabilidade do RNA VHC às semanas 4 e 12 do tratamento)¹⁴. Do exposto se infere que nos doentes com *eRVR*, a terapêutica poderá ser encurtada para 24 ou 28 semanas com o telaprevir ou o boceprevir, respectivamente. A *eRVR* ocorreu em 47% e 58% dos doentes tratados com o boceprevir (RNA VHC indetectável entre as semanas 8 e 24) e telaprevir, respectivamente, sendo a taxa de RVM nestes doentes (com 24 semanas de tratamento) de 96% com o boceprevir e de 89% com o telaprevir^{13,14}.

A fase de *lead-in* usada nos ensaios com o boceprevir, apesar de não parecer relevante para a RVM, conforme mostrou o estudo REALIZE¹⁶, pode no entanto ser útil para definir quais os doentes que podem ser tratados apenas com a terapêutica *standard* (~15% dos doentes com RVR) ou que, pelo contrário, beneficiarão da terapêutica tripla.

Nos doentes não respondedores, a terapêutica tripla com telaprevir, seguindo o mesmo esquema de 12 semanas, com 36 semanas adicionais de terapêutica *standard*, mostrou taxas de RVM de 83% nos recidivantes, 59% nos respondedores parciais

Quadro 2. Características do Boceprevir e do Telaprevir em Associação com o Peginterferão e a Ribavirina na Terapêutica da Hepatite C Crônica

Característica	Boceprevir (Victrelis®)	Telaprevir (Incivek®)
Tipo de antivírico	Inibidor da protease (NS3/4A)	Inibidor da protease (NS3/4A)
Via de administração	oral	oral
Dose diária	2.400 mg/dia (cápsula = 200 mg)	2.250 mg/dia (comp = 375 mg)
Posologia	800 mg 3 x dia (cada 7 - 9 H)	750 mg 3 x dia (cada 7 - 9 H)
<i>Lead-in</i>	Sim (4 semanas)	Não
Peginterferão utilizado	Alfa 2b	Alfa 2a
Duração mínima de terapêutica	24 semanas	12 semanas
Indicações	Genótipo 1: hepatite C crônica, cirrose compensada, não-respondedores recidivantes e parciais	Genótipo 1: hepatite C crônica, cirrose compensada, não-respondedores recidivantes, parciais e nulos
Taxa de RVM	66%	72-75%
Avaliação da RVR	Semana 8 (4 ^a de boceprevir)	Semana 4
Principal efeito adverso	Anemia	Exantema
Interações medicamentosas	Fármacos dependentes do CYP3A4/5	Fármacos dependentes do CYP3A
Custo diário da terapêutica	EUA: 157 USD Europa: não aprovado	EUA: 293 USD Europa: não aprovado

Lead-in, 4 semanas de tratamento com peginterferão e ribavirina prévias ao início da terapêutica tripla; RVM, resposta virológica mantida; RVR, resposta virológica rápida

e 29% nos respondedores nulos¹⁶. Com o boceprevir, incluindo a fase de *lead-in* e uma terapêutica tripla durante 32 semanas mais 12 semanas adicionais de terapêutica *standard*, a taxa de RVM foi de 75% nos recidivantes e de 52% nos não respondedores (neste ensaio não foram incluídos respondedores nulos, isto é, doentes que à semana 12, do tratamento anterior, tiveram uma redução de RNA VHC < 2 log₁₀ UI/mL)¹⁴.

No Quadro 2 resumimos as características dos dois inibidores da protease que nos parecem mais relevantes para a prática clínica. Não se trata de uma análise comparativa, dado que os dois produtos foram usados em ensaios clínicos distintos e com esquemas terapêuticos diferentes, quer quanto ao tipo de peginterferão, quer no que se refere às doses de ribavirina.

AINDA EXISTE LUGAR PARA A TERAPÊUTICA DUPLA?

A terapêutica antivírica da hepatite C tem evoluído desde os anos oitenta por acréscimos de eficácia pautados pelo factor 20: 20% de cura nos estudos iniciais com a monoterapia com o interferão convencional; 20% de aumento com a junção da

ribavirina; 20% com a introdução do peginterferão e, finalmente, mais 20% com a terapêutica tripla associando um inibidor da protease. Não obstante este extraordinário progresso, ainda existem fronteiras por conquistar: a cura para cerca de um quarto dos doentes com genótipo 1 que não responde à terapêutica tripla (que se aproxima dos 65% nos respondedores nulos); a cura para os 20% de doentes com os genótipos 2 ou 3 que não respondem à terapêutica *standard* e que não beneficiam da adição dos actuais inibidores da protease¹⁸; e ainda confirmar se os actuais inibidores da protease são activos no genótipo 4¹⁹. A estas ineficiências deve-se acrescentar ainda a complexidade e a incomodidade dos esquemas posológicos, e os previsíveis efeitos adversos, particularmente a anemia e o exantema, impondo uma cuidadosa vigilância e transformando o tratamento numa tarefa muito exigente para os doentes e para os clínicos. Novos agentes antivíricos, já em fase adiantada de investigação, acabarão por preencher os restantes 20% do *puzzle*, atirando definitivamente a hepatite C para a história da Medicina.

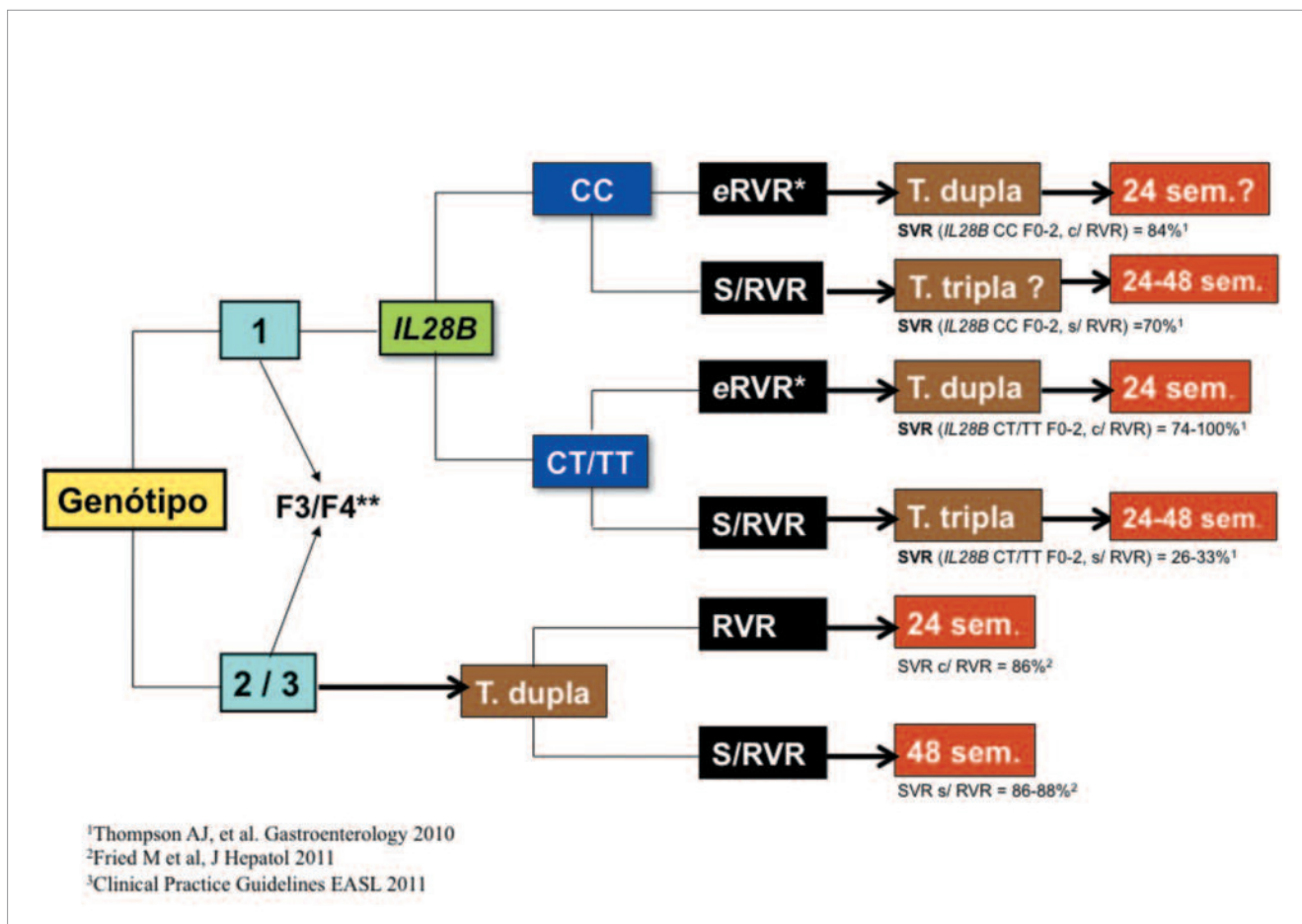


Fig. 1. Algoritmo de tratamento da hepatite C crónica. eRVR significa indetectabilidade do RNA VHC à 4ª semana de terapêutica e que se mantém até à semana 12; * Em doentes com RNA VHC < 400.000 - 800.000 UI/mL a duração do tratamento será de 24 semanas; ** Os doentes com cirrose compensada devem ser tratados imediatamente.

Na Fig.1, seguindo as recomendações da EASL¹ e tendo como base os estudos que analisaram a resposta à terapêutica em função da *IL28B* e da RVR^{7,9,20}, propomos um algoritmo de tratamento para os doentes com hepatite C crónica *naïves*. Neste fluxograma terapêutico procuramos racionalizar e individualizar o tratamento em termos de duração e uso da terapêutica tripla. Nos doentes com indicadores de má resposta, como a raça negra, idade mais avançada, cirrose, e a diabetes, o tratamento não deve ser protelado e a terapêutica tripla deverá ser a opção¹⁴. De acordo com a prevalência dos diversos genótipos no nosso país, estudada numa população de doentes submetidos a terapêutica, e tendo em conta as taxas de resposta esperadas²¹, estimamos, seguindo este algoritmo, que a terapêutica *standard* será apropriada em 40% a 50% dos doentes com hepatite C crónica.

REFERÊNCIAS

1. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011. www.eals.eu (Acesso Julho 2011)
2. Manns M, McHutchinson JG, Gordon SC, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
4. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, *et al.* Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
5. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML *et al.* A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-1601.
6. Velosa J, Serejo F, Marinho R, *et al.* Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1853-1861.
7. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, *et al.* Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:69-75.
8. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, *et al.* Genetic variation in predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
9. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, *et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-129.
10. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, *et al.* An polymorphism determines treatment responses of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139:821-827.
11. McHutchinson JG, Everson GT, Gordon SC, *et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-1838.
12. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, *et al.* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850.
13. Poordad F, McCone J, Bacon BR, *et al.* Boceprevir for untreated chronic genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
14. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko GM, *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
15. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
16. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
17. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, *et al.* Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 Illuminate study. *Hepatology* 2010;52:S401.
18. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, *et al.* Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: final results of study C209. *J Hepatol* 2010;52:S27.
19. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, *et al.* Activity of telaprevir monotherapy or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 4 hepatitis-C patients: final results of study C210. *Hepatology* 2010;52:S719.
20. Afdhal NH, McHutchinson JG, Zeuzem S, *et al.* Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010. *Hepatology* 2011;53:336-345.
21. Velosa J, Serejo F, Bana T, *et al.* Chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa plus ribavirin in clinical practice. *Hepatogastroenterology* 2011 (em publicação).