

## Novos antivirais para adição à terapia padrão de hepatite C crônica: boceprevir e telaprevir

Hepatite C é uma doença hepática causada pelo vírus hepatite C (VHC), cuja transmissão se dá por contato com sangue de pessoa infectada. Estima-se em cerca de 150 milhões, o número de pessoas com hepatite C crônica (HCC) no mundo. Esta doença é uma das principais indicações para transplante de fígado no mundo ocidental.<sup>1,2</sup> Anualmente, no Brasil, são registrados cerca de 10.000 novos casos de hepatite C e cerca de 2.000 mortes relacionadas a esta infecção.<sup>2</sup>

Diagnóstico de HCC requer detecção sorológica persistente do VHC por mais de seis meses, com ou sem alteração de função hepática. Cerca de 60% a 85% dos infectados com o vírus desenvolvem HCC e podem evoluir para cirrose, doença hepática e carcinoma hepatocelular.<sup>3</sup>

Os portadores do VHC podem ser assintomáticos, incluindo muitos dos que evoluem para cirrose, por isso é aconselhável triagem de rotina para pessoas em grupo de alto risco de infecção.<sup>3</sup> A doença pode ser curada com antivirais, contudo, ainda não se dispõe de vacina.<sup>4</sup> Os objetivos do tratamento são: erradicar a infecção, prevenir progressão para doença hepática terminal, reduzir transmissão do vírus, prevenir carcinoma hepatocelular, reduzir transplante hepático, melhorar qualidade de vida e reduzir mortalidade com mínimos efeitos adversos.<sup>3</sup>

Independente do genótipo, a probabilidade de alcançar resposta viral sustentada (RVS) é maior, quanto menor for a carga viral inicial e menor o grau de fibrose. Resposta virológica rápida e genótipo favorável também são importantes preditores de resposta.<sup>1,2</sup> Assim, antes de iniciar tratamento, recomenda-se identificação do genótipo do VHC e mensuração da carga viral, para orientar conduta terapêutica.<sup>5</sup> O tratamento padrão com alfafepeginterferona + ribavirina (terapia dupla), durante 48 semanas, produz RVS em até 50% dos pacientes com genótipo 1.<sup>1,2</sup> A al-

fapeginterferona deve ser usada isoladamente, se a ribavirina for contraindicada ou não tolerada. Monoterapia com ribavirina é ineficaz.<sup>5</sup> Boceprevir e telaprevir são novos antivirais que interferem na replicação do VHC genótipo 1, por inibirem as proteases NS3 e NS3-4A, respectivamente.<sup>1,2,5</sup> Monoterapia não é recomendada, em razão do elevado risco de desenvolver resistência. Neutropenia parece mais frequente com boceprevir do que com telaprevir; por outro lado, ocorrência de exantema é particularmente mais significativa com telaprevir; do que com boceprevir.<sup>5</sup>

Boceprevir e telaprevir são substratos e inibidores da isoenzima microsossomal CYP3A4 e da glicoproteína P, por isso podem apresentar interações perigosas com fármacos como rifampicina, amiodarona, estatinas, entre outros.<sup>6</sup> Não foi encontrado estudo comparativo direto entre telaprevir e boceprevir.

### Boceprevir (Victrelis®, Merck Sharp & Dohme)

A eficácia do boceprevir foi avaliada *versus* placebo (terapia tripla por 32 ou 44 semanas) em ensaio clínico controlado (n = 403) envolvendo pacientes com HCC genótipo 1 previamente submetidos à terapia dupla por quatro semanas. A resposta virológica sustentada após 44 semanas de tratamento foi maior com boceprevir do que com placebo (66,5% *versus* 21,3%; NNT = 2; p<0,0001). Houve mais abandonos por efeitos adversos com boceprevir do que com placebo (12,4% *versus* 2,5%; NND = 10; p<0,05). Anemia (46% *versus* 20%; NND = 3,8; p<0,001) e neutropenia grau 3 (19,9% *versus* 8,8%; NND = 9; p<0,05) tiveram maior incidência no grupo do boceprevir.<sup>7</sup> Em outro ensaio clínico controlado, com terapia tripla por 24 ou 44 semanas, em pacientes sem tratamento anterior (n = 1.099), RVS após 44 semanas de terapia também foi maior com boceprevir do que com placebo (66,1% *versus* 37,7%; NNT = 3,5; p<0,0001). Anemia (48,9%

versus 29,5%; NND = 5;  $p < 0,001$ ) e neutropenia grau 3 (24,6% versus 13,8%; NND = 9;  $p < 0,001$ ) tiveram maior incidência no grupo do boceprevir.<sup>8</sup>

O boceprevir possivelmente não oferece benefício, como terapia tripla inicial, nos pacientes que alcançam carga viral indetectável até a quarta semana apenas com a terapia dupla. Os pacientes cirróticos, que poderiam obter maior benefício do tratamento em curto prazo, não foram bem representados nos ensaios clínicos.<sup>1</sup> No estudo em que os pacientes foram previamente expostos à terapia dupla, a adição de boceprevir aumentou a necessidade de transfusão para tratar anemia.<sup>8</sup> Neutropenia também teve maior incidência entre pacientes tratados com boceprevir.<sup>7,8</sup> Os efeitos adversos mais relatados nos estudos foram fadiga, anemia, náusea, cefaleia e disgeusia.<sup>7,8</sup>

Recomenda-se hemograma completo antes do início, e regularmente, durante tratamento com boceprevir. O tratamento pode requerer ajuste em razão dos efeitos adversos sobre o sangue. Além disso, boceprevir é contraindicado em pacientes com função hepática descompensada.<sup>9</sup>

### Telaprevir (Incivo®, Janssen-Cilag)

A eficácia do telaprevir foi avaliada versus placebo (terapia tripla por 12 semanas) em ensaio clínico controlado ( $n = 663$ ), envolvendo pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 previamente submetidos à terapia dupla. A resposta virológica sustentada foi maior com telaprevir do que com placebo (66,3% versus 16,7%; NNT = 2;  $p < 0,001$ ). Houve mais abandono por efeitos adversos associados ao telaprevir do que ao placebo (12,9% versus 6%; NND = 14,5). Anemia (36% versus 15%; NND = 4,8;  $p < 0,001$ ) e exantema (36% versus 19%; NND = 6;  $p < 0,05$ ) tiveram maior incidência no grupo do telaprevir.<sup>10</sup>

Em outro ensaio clínico controlado, com terapia tripla por 8 ou 12 semanas, em pacientes sem tratamento anterior ( $n = 1.095$ ), RVS após terapia por 12 semanas também foi maior com telaprevir do que com placebo (74,7% versus 43,8%; NNT = 3,2;  $p < 0,0001$ ). Anemia (37% versus 19%; NND = 5,5;  $p < 0,05$ ), exantema (37% versus 24%; NND = 7,7;  $p < 0,05$ ) e prurido (50% versus 36%; NND = 7,1;  $p < 0,05$ ) tive-

ram maior incidência no grupo do telaprevir.<sup>11</sup> A adição de telaprevir à terapia dupla promove significativa RVS em pacientes com HCC genótipo 1, como tratamento inicial ou após insucesso com terapia dupla.<sup>2</sup> Contudo, anemia e efeitos adversos dermatológicos exigem cautela no uso deste fármaco.

A partir de 2013, o boceprevir e o telaprevir serão incorporados ao programa de tratamento da hepatite C do Ministério da Saúde do Brasil, para pacientes infectados com o genótipo 1 do vírus e com fibrose avançada ou cirrose hepática.<sup>12</sup>

#### Referências

1. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N°164, July 2012. [citado em 16 Jul 2012]; Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>.
2. Osakidetza. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario. Boceprevir: Informe de Evaluación N°19, Marzo 2012. [acesso em 17 Jul 2012]; Disponível em: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/cevime\\_ambito\\_hospitalario/es\\_cevime/adjuntos/boceprevir\\_informe.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/boceprevir_informe.pdf).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais (versão preliminar). Ano III, nº 01. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [citado em 24 Ago 2012]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim\\_hepatites\\_miolo\\_2012\\_pdf\\_11235.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_hepatites_miolo_2012_pdf_11235.pdf).
4. Mohsen A, Norris S. Hepatitis C (chronic). Clinical Evidence 2010 [citado em 16 Jul 2012]; 02: 921. [Search date April 2008].
5. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 63 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2012. [citado em 16 Jul 2012].
6. Telaprevir (Incivek) and Boceprevir (Victrelis) for Chronic Hepatitis C. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2011 [citado em 2012 Jul 24]; 53(1369):57-59. [citado em 24 Jul 2012]. Disponível em: <http://secure.medicalletter.org/system/files/private/TML-article-1369a.pdf>.
7. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011;364(13):1207-1217. [citado em 24 Jul 2012]. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1009482>.
8. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulikowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011. [citado em 24 Jul 2012]; 364(13):1195-1206. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1010494>.
9. New drugs: Boceprevir. Australian Prescriber 2012 [citado em 13 Jul 2012]; 35(3): 102. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/issues/169.pdf>.
10. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011 [citado em 24 Jul 2012 Jul]; 364(25):2417-2428. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1013086>.
11. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011 [citado em 24 Jul 2012]; 364(25): 2405-2416. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1012912>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Hepatites Virais no Brasil 2012. [citado em 24 Ago 2012]; Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/dadoshepatites\\_2012\\_pdf\\_25807.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/dadoshepatites_2012_pdf_25807.pdf).