

# **TRATAMENTO DA HEPATITE C:**

**ESTADO DA ARTE . PARA ALÉM DOS CONSENSOS.**

M<sup>a</sup> Lurdes Gonçalves

Unidade Gastrenterologia, Hospital Espírito Santo - Évora

Reunião do NGHD

Guimarães, Novembro 2006

# Tratamento da Hepatite C

---

- Terapêutica actual
- Optimização / Individualização da terapêutica actual
- Fármacos em estudo / terapêutica futura?

# Introdução

---

VHC é responsável por:

- 20% hepatites agudas
- 70% hepatites crônicas
- 40% cirroses hepáticas
- 60-70% carcinomas hepatocelulares
- 30% transplantes hepáticos

“ Doença emergente, problema relevante de saúde pública”

Apenas 20% conhecem diagnóstico, maioria < 50 anos, consequências dentro de 10-20 anos

# Hepatite C – indicações para tratamento

---

- Hepatite crónica ( ALT, AST > 6 meses, RNA VHC +, grau fibrose >1)
- Cirrose hepática compensada Child- Pugh A
- Manifestações extra-hepáticas
  - Crioglobulinémia mista sintomática/ glomerulonefrite, independente/ grau d.hepática
- Populações especiais
  - Hepatite crónica com Transaminases persistente/ normais
  - Hepatite crónica com fibrose estadio 0-1
  - Co-infectados com HIV/ VHB
  - Hepatite C aguda
  - Doentes c/ idade < 18 anos ou > 65 anos
  - Insuficientes renais
  - Não respondedores/ recidivantes
  - Recidiva pos-transplante hepático

# Tratamento da Hepatite C

---

- Tratamento farmacológico
- Medidas co-adjuvantes
  - . Alcool : abstinência!
  - . Sobrecarga ferro - Flebotomias prévias não parecem melhorar resposta à Tx
- 337
- Am J Gastroenterol 2005;100: 332-
- . Controle obesidade
- . Vacina para VHA e VHB
- Transplante hepático

# Objectivos tratamento

---

- curto prazo

Normalização das transaminases

**Erradicação/ inibição prolongada replicação viral (RVS)**

Melhoria histológica

- longo prazo

**Atrasar/ evitar progressão doença ( cirrose, CHC)**

Evitar manifestações extra-hepáticas

# História recente

---

- IFN peguilados
- “Regra das 12 semanas”
- Genotipo 2/3 com < duração e dose de RIBA mais baixa

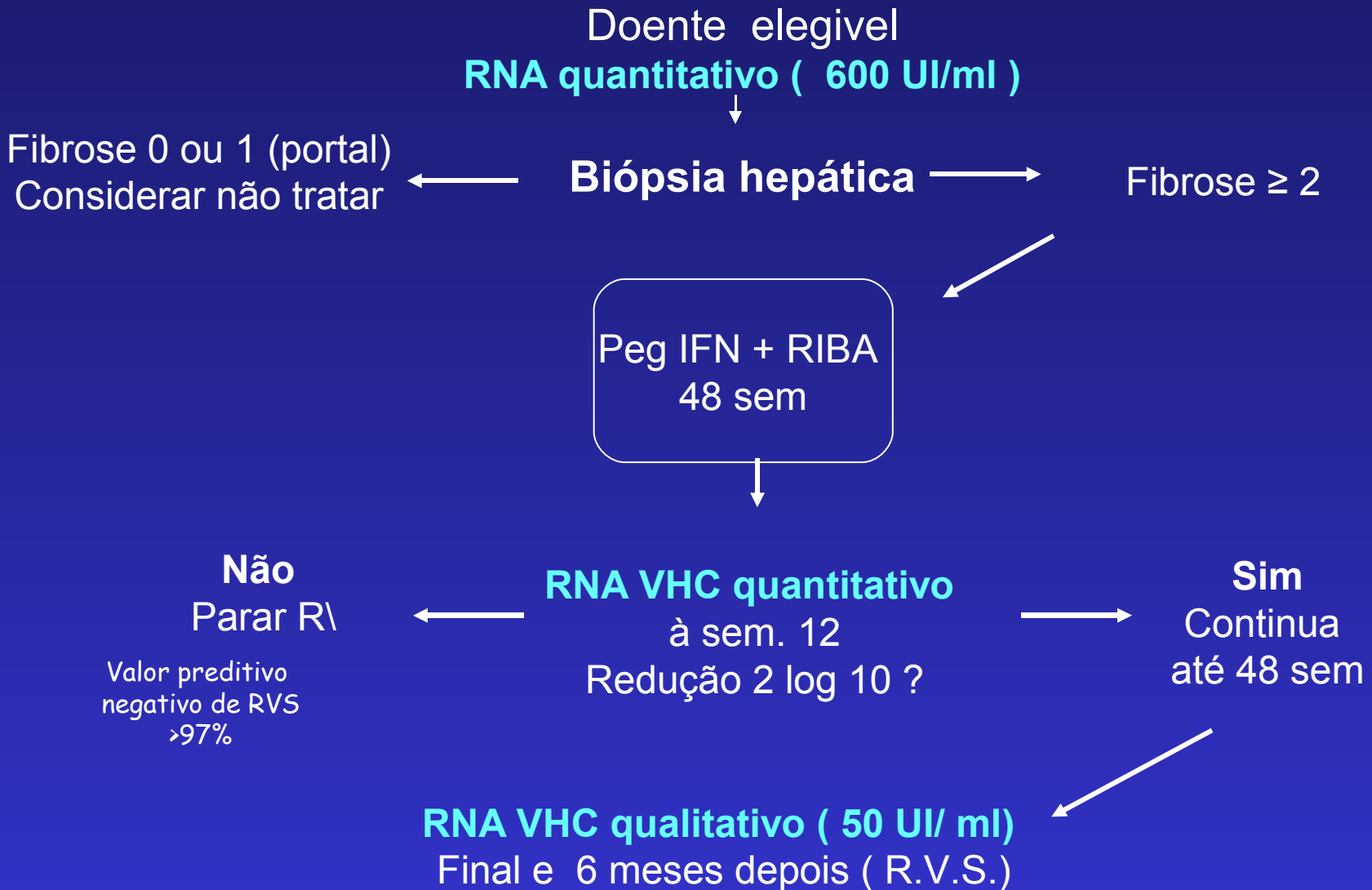
# REGIMES APROVADOS/ STANDARD

genotipo	Peg IFN	ribavirina	duração
1 (4, 5, 6)	alfa-2a 180 ug/ sem alfa-2b 1,5 ug/Kg/sem	1000/1200 mg/d ( 75 kg) 800 mg-1200 mg /d	48 sem
2 e 3	alfa-2a 180 ug/ sem alfa-2b 1,5 ug/Kg/sem	800 mg/d 800 mg-1200 mg /d	24 sem

Manns MP, et al. Lancet 2001;358: 958-965  
Fried MW, et al. N Eng J Med 2002;347:975-982  
Hadziannis SJ et al. Ann Intern Med 2004;140:346-55  
Zeuzem <s. et al, J. Hepatol 2004;40:993-999



# Genotipo 1 e 4



# Genotipo 2 e 3

---

Doente elegível  
**RNA quantitativo**



**Biópsia hepática  
opcional**



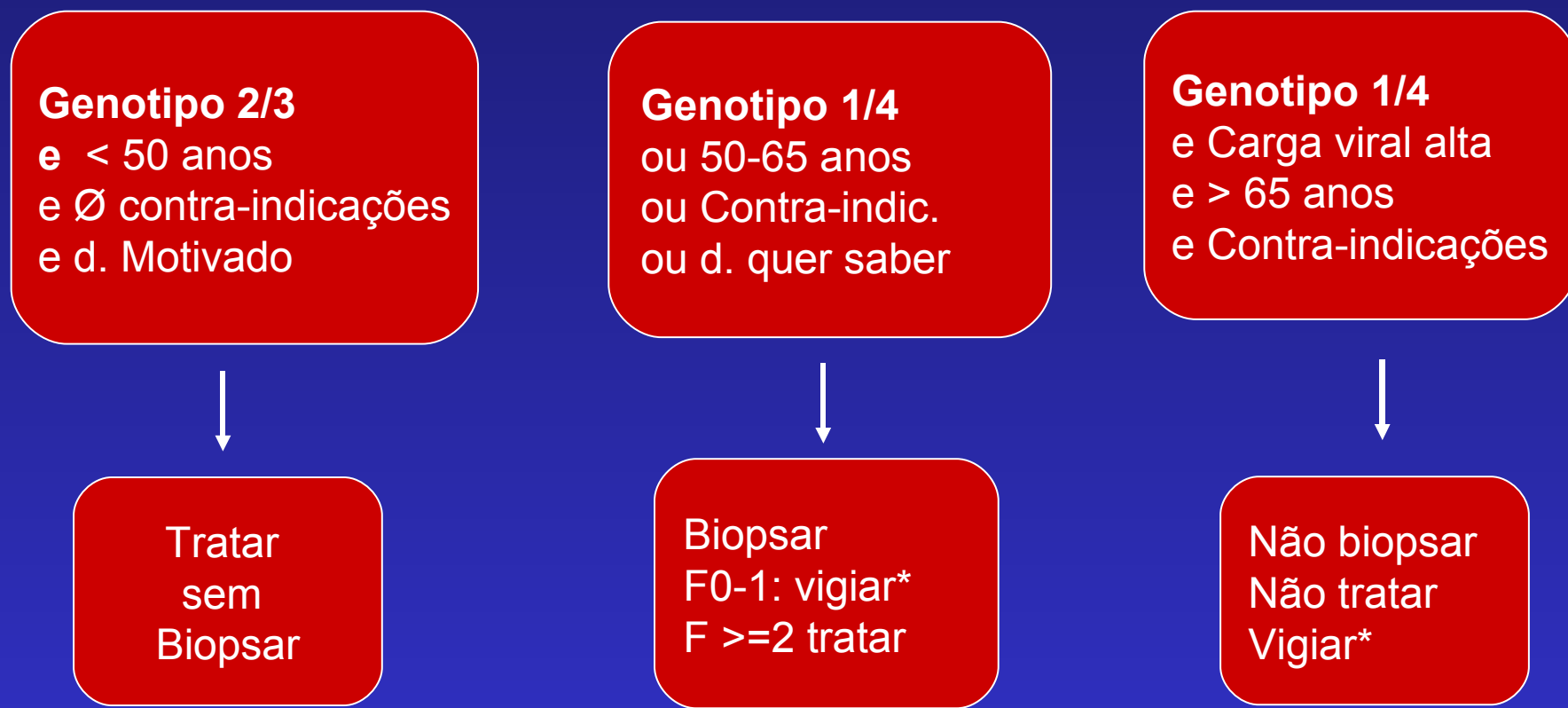
Peg IFN + RIBA  
24 sem



**RNA VHC qualitativo ( 50 UI/ ml)**  
Final e 6 meses depois ( R.V.S.)

# Transaminases normais

- Individualizar!



# Resultados globais

---

- Eficácia global: RVS de 50-60%  
Genotipo 1 : RVS de 42-52%  
Genotipo 2/3: RVS de 76-84%  
Genotipo 4 : estudos apontam para RVS perto do genotipo 2/3
- Recidiva após RVS < %1
- Abandono por efeitos adversos/ alt. hematológicas: 10-16 %
- Escolha entre os 2 Peg-IFN ? Estudo IDEAL

# Factores predictivos de resposta

---

## Factores hospedeiro

Sexo ♀, raça/etnia

Idade <40 A

IBC N, peso <75 Kg

Ø Alcool

Transaminases > 3 xN

Ferro e ferritina N

Fibrose/ Ø cirrose

Motivação/ aderência

## Factores virais

Genotipo ( 2>3 >4>1)

Carga viral inicial

Rapidez clearance viral

# Individualizar terapêutica

---

Adaptação a factores virais específicos ( além do genotipo) para:

Evitar "sobre-tratar" e "sub-tratar" os doentes

Reduzir efeitos secundários/ custos

Melhorar tolerância/ *compliance*

Manter ou melhorar taxa de resposta

Evitar recidiva



**Carga viral basal baixa**

**Rapidez da resposta viral**

# “Carga viral baixa “

---

< 800.000 UI/ ml ?

< 600.000 UI/ ml?

“Better prediction of SVR in patients with HCV-1 with Peginterferon alfa 2a plus ribavirin: improving differentiation between low and high baseline viral load”

916 doentes HCV-1 naives

Na era do PEGIFN , o melhor cut- off para carga viral VHC como factor preditivo de RVS é **400.000 UI/ ml**

Zehnter E. Et al, AASLD 2006, # 368

# Resposta viral precoce/ rápida

---

RV Precoce: redução RNA VHC  $\geq 2 \log_{10}$ , à semana 12

RV Rápida: RNA VHC indetectável ( $< 50$  UI/ ml, PCR qualit.), à semana 4

- Identificação de super respondedores ( RVR) → encurtar Tx ?



Efficacy of 24 weeks of treatment with  
peginterferon alfa-2b 1,5 ug/Kg/ week plus  
ribavirin 800-1400 mg/d in patients infected  
with chronic hepatitis C genotype 1  
of low viral load

S. Zeuzem

*DDW, Chicago, Maio 2005*

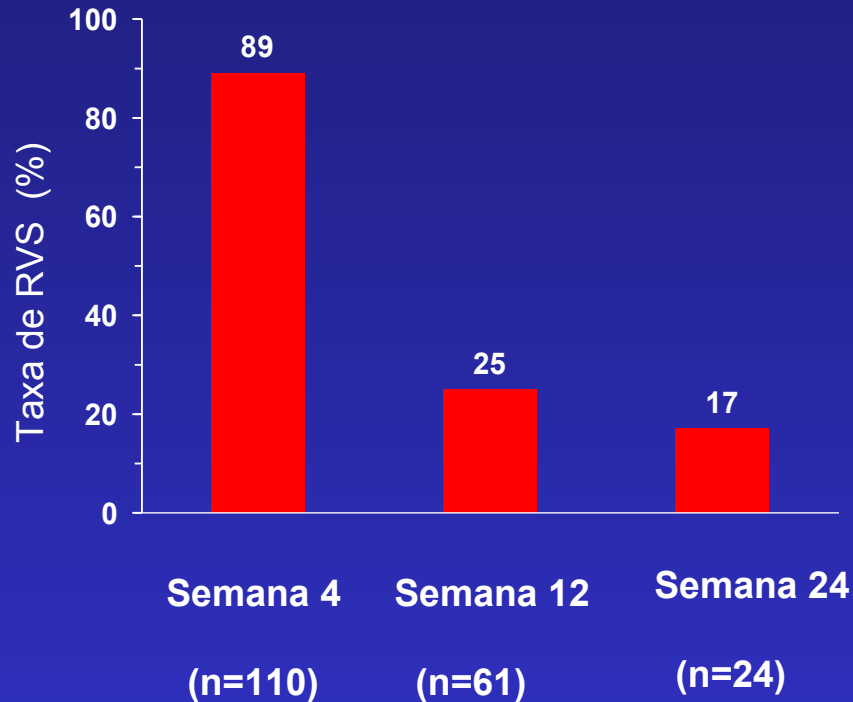
Zeuzen et al. J Hepatol 2006;44:97-103

# Genotipo 1: 24 vs 48 sem. de PEG IFN alfa 2b + RBV RVS e timing da negativação RNA

RNA inicial < 600.000 UI/ml

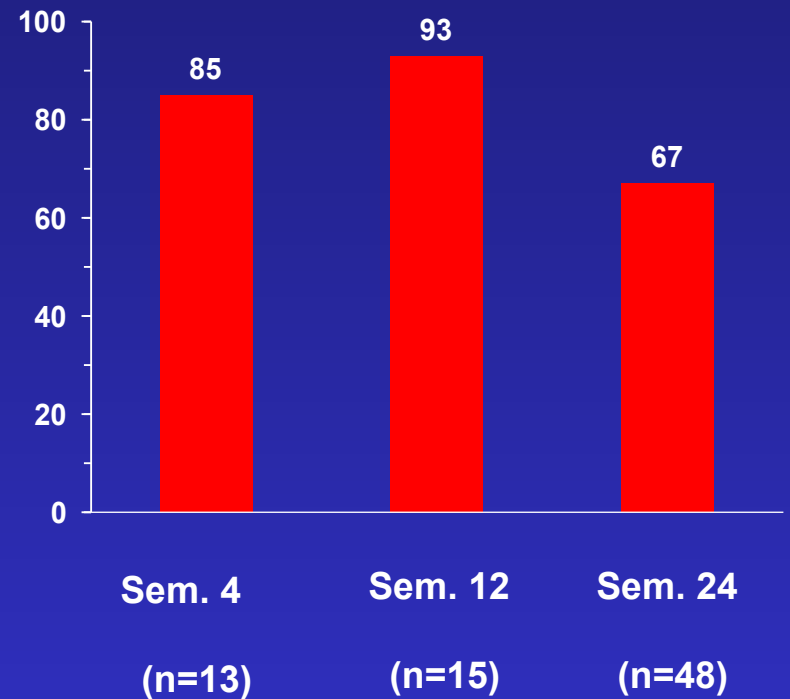
24 semanas

RVS global: 50%



48 semanas

RVS global: 71%



# Genotipo 1: 24 vs 48 sem. de PEG IFN alfa 2b + RBV RVS e timing da negativação RNA

---

Doente VHC -1, virémia basal baixa, RNA  $\ominus$  à sem. 4 ...  
... pode ser tratado durante 24 semanas sem comprometer RVS.

( RNA + à sem. 4  $\rightarrow$  avaliar  $\downarrow$  RNA à sem. 12  $\rightarrow$  continuar 48 sem./ parar)

Zeuzem S. J Hepatol 2006;44:97-103; EASL 2006  
RCM do PegINTRON ( EMEA)

... pode ser tratado durante 24 semanas se fibrose ligeira ( logo, pouca hipótese de progressão fibrose se recidiva ); se tem fibrose + avançada deve manter intenção de 48 semanas.

Craxi A et Camma C. J.Hepatol 2006; 44: 4-7 ( **editorial** )

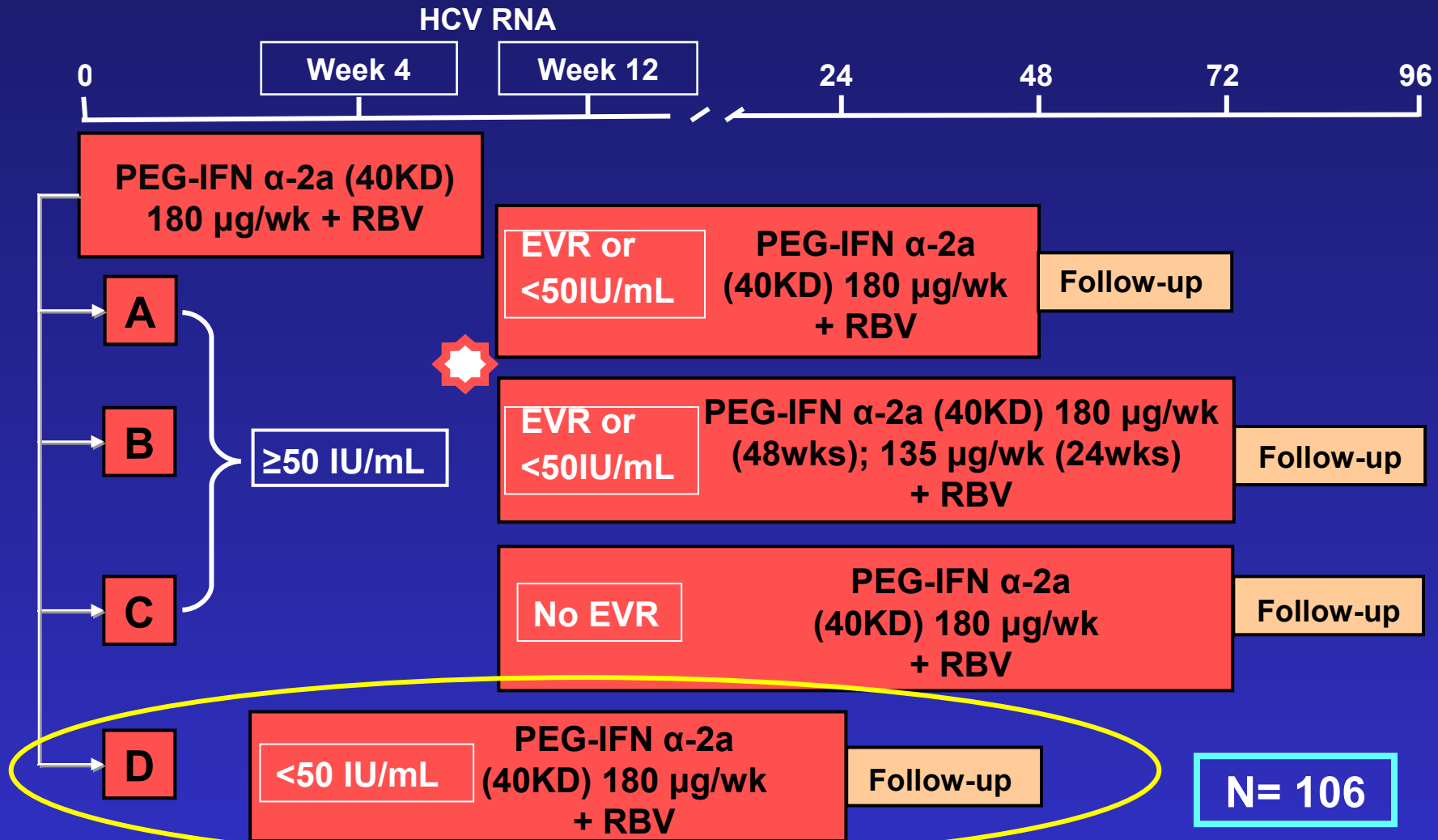
**Is shorter treatment with  
peginterferon alfa-2a plus ribavirin  
possible in  
HCV genotype 1 'super-responders'?**

**Preliminary results of a prospective randomized clinical trial**

**Peter Ferenci**

**AASLD, S. Francisco, Nov 2005**

# Study design



✳ Randomization to Group A or B in patients with a week 12 HCV RNA level  $< 600$  IU/mL  
RBV = ribavirin 1000/1200 mg/day

# Resultados

---

- 86% dos doentes VHC 1 e 4 com RVR atingiram RVS após somente 24 semanas de PegIFN alfa-2a + riba
- A RVS de 82% nos doentes VHC 1 é maior do que a RVS mais elevada ( 52% ITT) obtida num ensaio fase III, multinational, randomized, com o mesmo regime durante 48 semanas ( standard)<sup>2</sup>
- Uma duração de tratamento de apenas 24 semanas é eficaz nos 30% de doentes VHC 1 e 4 com RVR.
- Logo, a duração tratamento deve ser baseada no RNA VHC à semana 4.

<sup>1</sup>Fried MW, et al. NEJM 2002;347:975–82

<sup>2</sup>Strader DB, et al. Hepatology 2004;40:1147–7

---

**O factor preditivo independente de RVS é RVR**

**O factor preditivo independente de RVR é grau fibrose < 3 ( Ishak)**

Em d. HCV-1 com RVR , 24 semanas são tão eficazes como 48.

Se fibrose avançada, têm menos possibilidade de RVR.

“Predictors of rapid virologic response in HCV-1 chronic infected pts: results of a randomized controlled trial on individualized treatment”. Mangia et al, AASLD 2006, # 1124

**Longer Treatment Duration With Peginterferon  
alfa-2a and Ribavirin in Naïve Patients With  
Chronic Hepatitis C and Detectable HCV RNA  
after 4 Weeks of Therapy**

**Final Results of the Randomized, Multicenter TeraViC-4 Study**

J.M. Sánchez-Tapias MD

Hepatology 2004, 40 ( suppl 1)

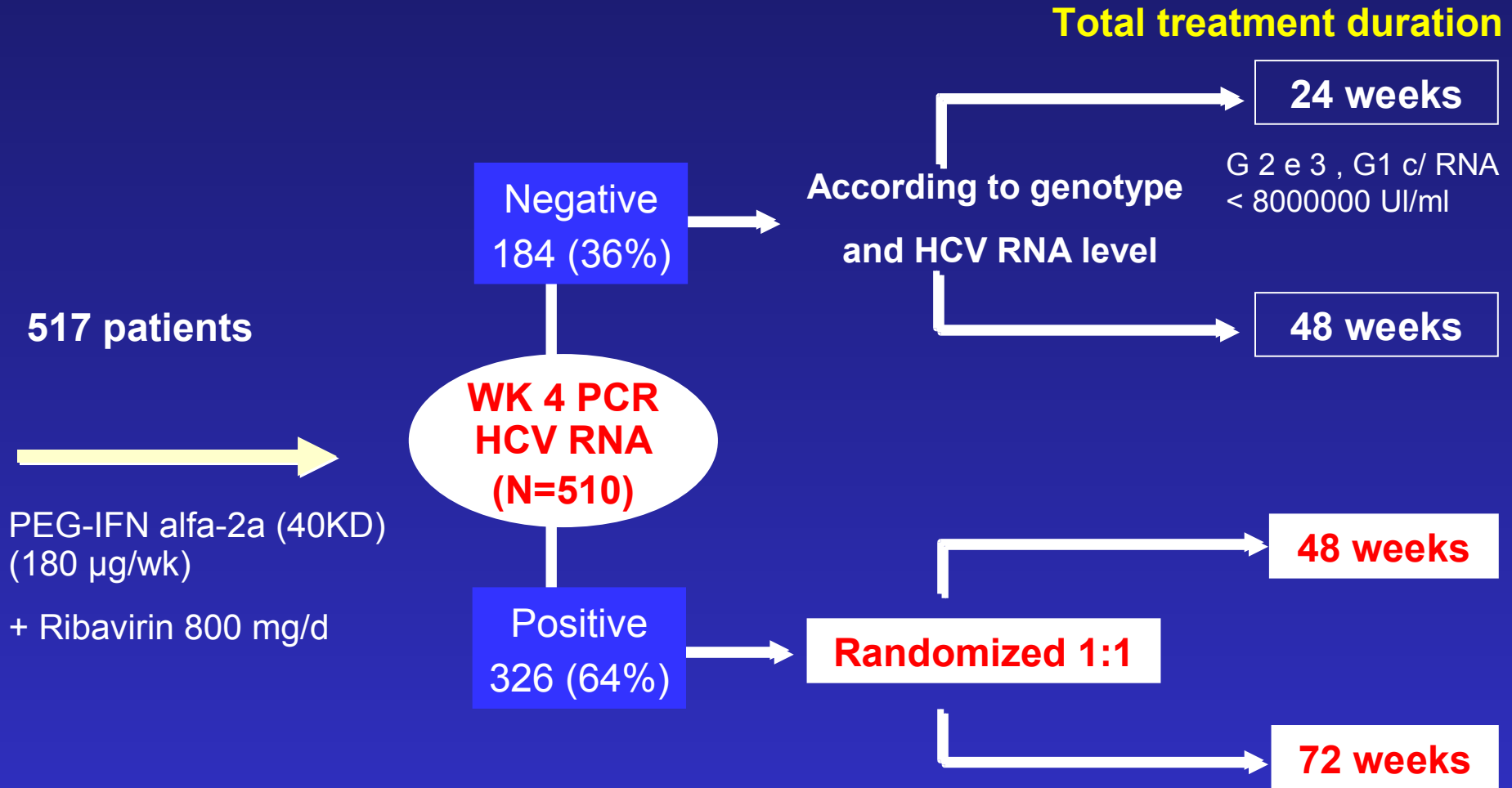


# Background e objectivo

---

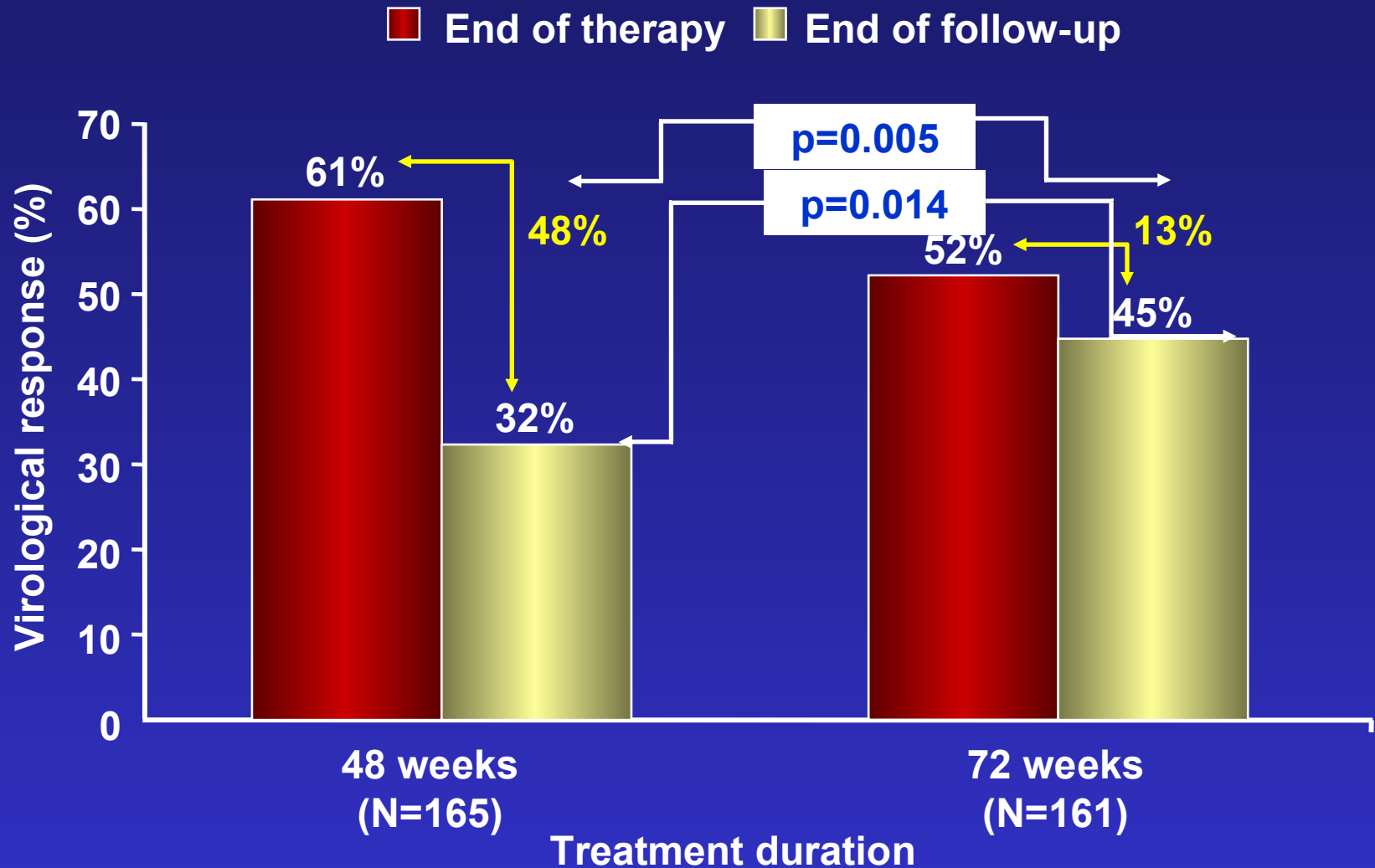
- Análises de cinética viral durante terapêutica para o VHC indicam que
  - a RVS se correlaciona inversamente com o tempo necessário para atingir a *clearence* sérica do RNA VHC
  - a RVS se correlaciona directamente com a duração do tratamento após essa *clearence*
- Extensão do tratamento pode aumentar a eficácia em doentes sem resposta viral numa fase inicial da terapêutica
- Objectivo: comparar eficácia e segurança de Peg-IFN alfa-2a + riba durante 48 e 72 semanas em doentes **sem resposta viral rápida**

# Study design



All groups followed-up for 24 weeks post-treatment

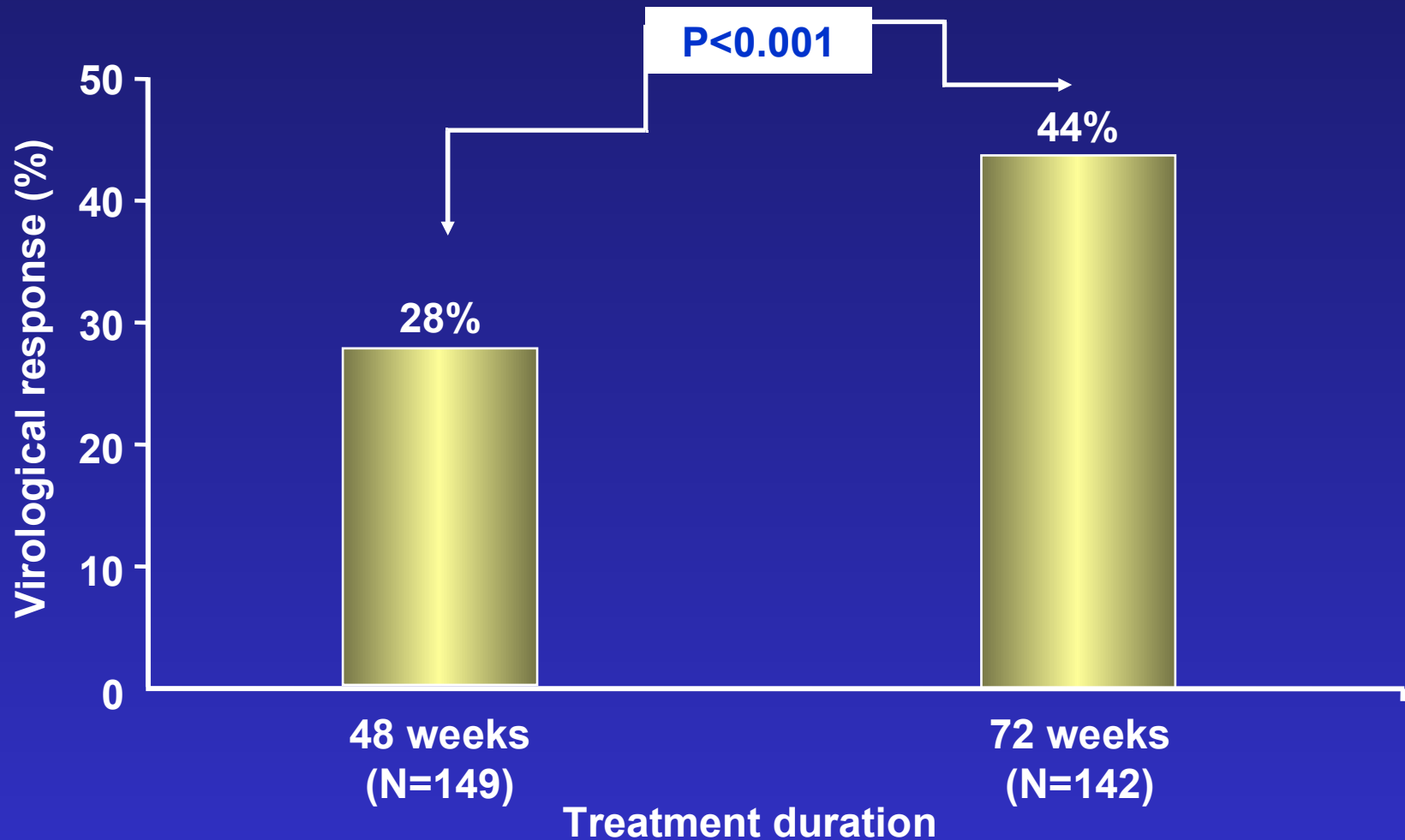
# SVR and Relapse rate



PEG-IFN alfa-2a (40KD) + ribavirin 800 mg

# Sustained virological response in HCV-1 pts

---



**PEG-IFN alfa-2a (40KD) + ribavirin 800 mg**

# Conclusões

---

- O tratamento prolongado ( 72 semanas) com PegIFN alfa-2a + riba reduz significativamente a recidiva e aumenta a RVS em doentes sem resposta viral rápida
- O prolongamento para 72 semanas não aumenta a incidência e gravidade de efeitos adversos mas aumenta o números de interrupções voluntárias do tratamento.

---

Genotipo 1 respondedores lentos

(RNA VHC positivo ou redução  $< 2 \log 10$  à semana 12 ,  
mas negativo à semana 24):

prolongar terapêutica mais de 48 semanas?

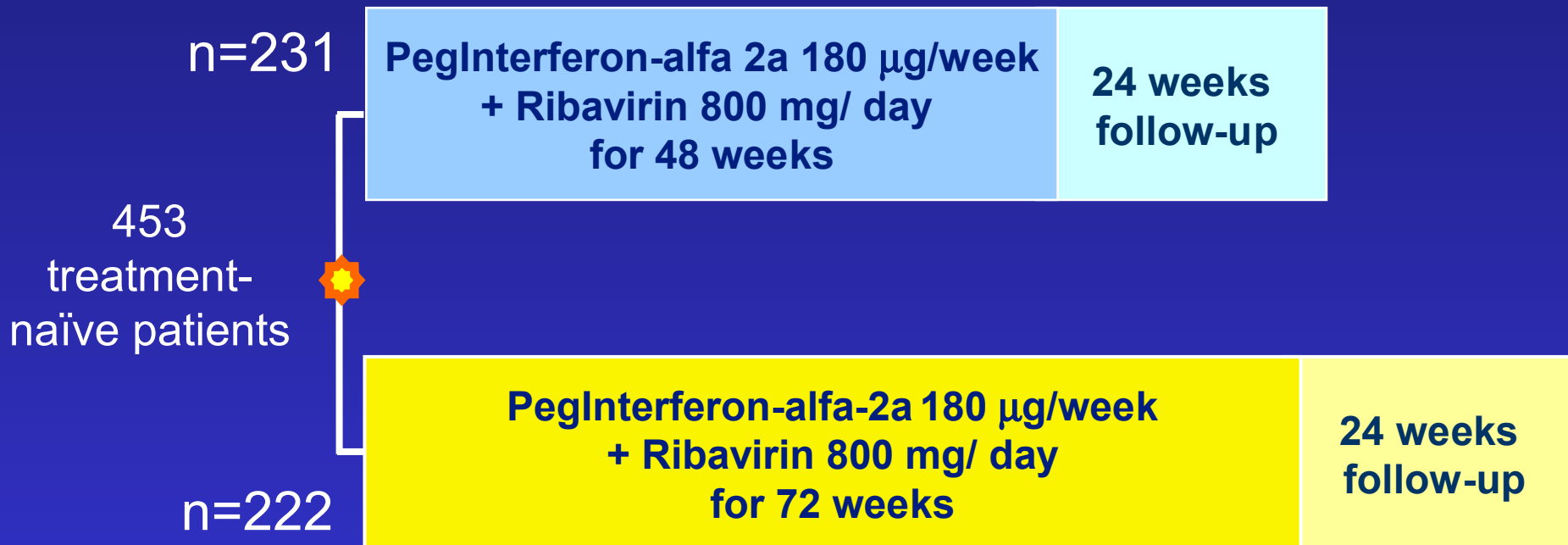
# **Reduction of Relative Relapse Rates by Prolongation of the Duration of Therapy with PegInterferon-alfa-2a plus Ribavirin up to 72 Weeks in Patients with HCV Type 1 Infection**

Thomas Berg et al

Gastroenterology 2006; 130: 1086-1097

# Study Design

Multicentre, randomised, open-label parallel group study conducted in accordance with local and international GCP guidelines





# Resultados

---

- RVS: 52% (48 semanas) e 53% (72 semanas)
- Respondedores precoces atingem maiores taxa de RVS independentemente da duração tratamento ( 48 sem: 75 %, 72 sem: 80%)
- Respondedores lentos, que foram cerca de 18 % dos doentes VHC-1, têm taxas de RVS significativa/ melhores quando tratados 72 semanas (30% vs 18% com 48 sem), devido a menores taxas de recidiva (34% vs 60% com 48 sem)

# Conclusões

---

- Estes dados não apoiam o conceito de generalizar o aumento de duração do tratamento para obter melhores taxas de RVS dos doentes VHC-1.
- Contudo, no pequeno mas significativo subgrupo de doentes com resposta viral lenta “*difficult-to-treat*”, o prolongamento para 72 semanas pode representar uma estratégia para aumentar a RVS.

# Genotipo 2 e 3

---

Individualizar terapêutica ?

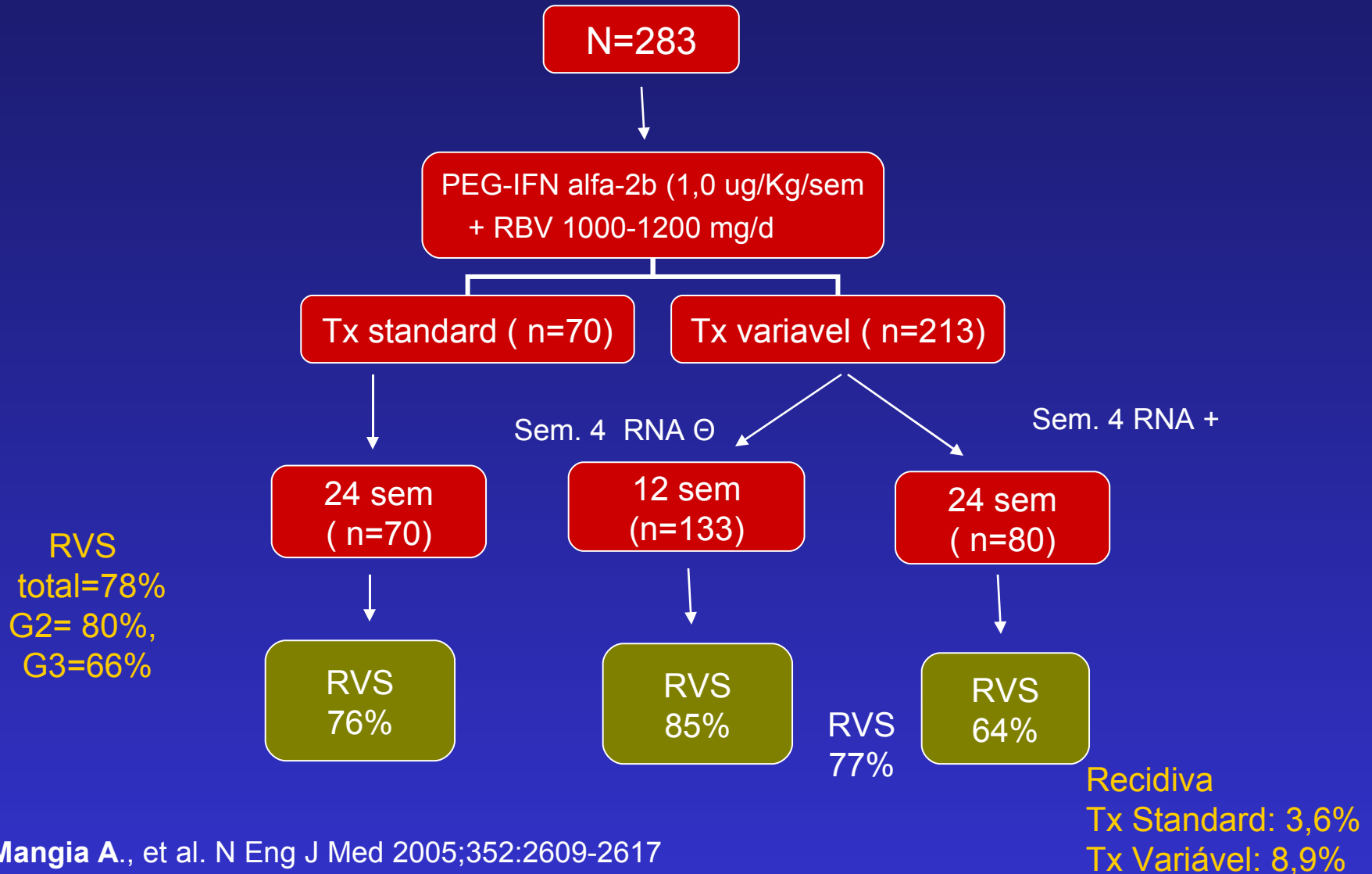
menor duração se RVS?

dose de ribavirina fixa ou adaptada ao peso?

virémia basal influencia RVS?

genotipo 3 = genotipo 2 ?

# Genotipo 2 e 3: 12 vs 24 semanas



# Genotipo 2 e 3: 16 vs 24 semanas

---

Em respondedores rápidos, Genotipo 2 ou 3 com baixa carga viral ( < 800.000 UI/ ml), 16 semanas de tratamento com PEGIFN alfa 2a 180 ug/ sem. e ribavirina 800-1200 mg/d parecem suficientes ( RVS 82% com 16 sem. vs 80% com 24 sem).

Doentes genotipo 3 e alta carga viral necessitam de tratamento prolongado ( RVS 59% com 16 sem vs 85% com 24 sem.)

**Peginterferon alfa-2a plus ribavirin  
for 16 or 24 weeks in patients  
with  
HCV Genotype 2 or 3**

**Final results of the ACCELERATE trial**

**Mitchell L. Shiffman**

# Background e objectivo

---

- Vários pequenos estudos sugeriram que duração mais curta de tratamento (12–16 semanas) pode ser suficiente num subgrupo de doentes VHC genotipo 2/3 patients<sup>1–3</sup> (doentes com RVR).
- Limitações desses estudos:
  - Nem todos randomizados e controlados
  - Amostras pequenas
  - Taxas de recidiva aumentam com tratamentos mais curtos
- O estudo ACCELERATE, o maior ensaio até ao momento com doentes VHC- 2/3, procura determinar de forma definitiva se o tratamento durante 16 semanas com Peg-IFN alfa-2a + riba é tão eficaz como o recomendado actualmente de 24 semanas

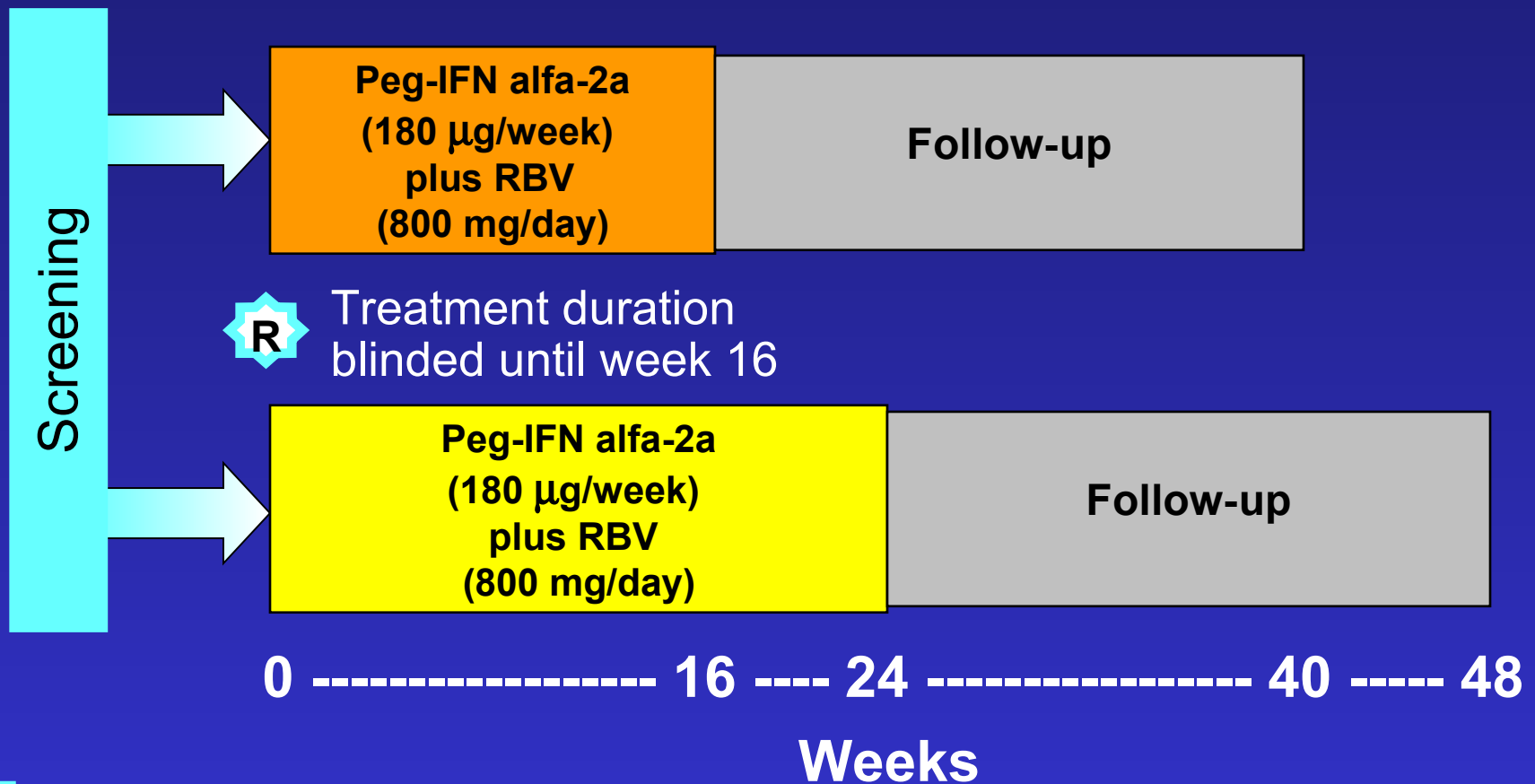
<sup>1</sup>von Wagner M, et al. *Gastroenterology* 2005; 129: 522–7

<sup>2</sup>Dalgard O, et al. *Hepatology* 2004; 40: 1260–5

<sup>3</sup>Mangia A, et al. *NEJM*; 353: 2609–17

# Study design

Randomized (1:1), open-label study; 132 centers; n=1469



Randomization to 16 or 24 weeks' treatment



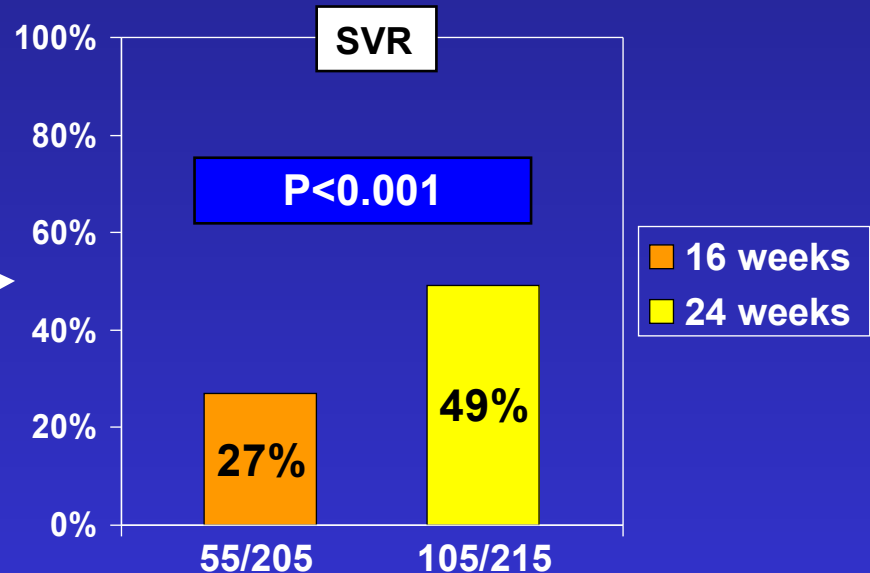
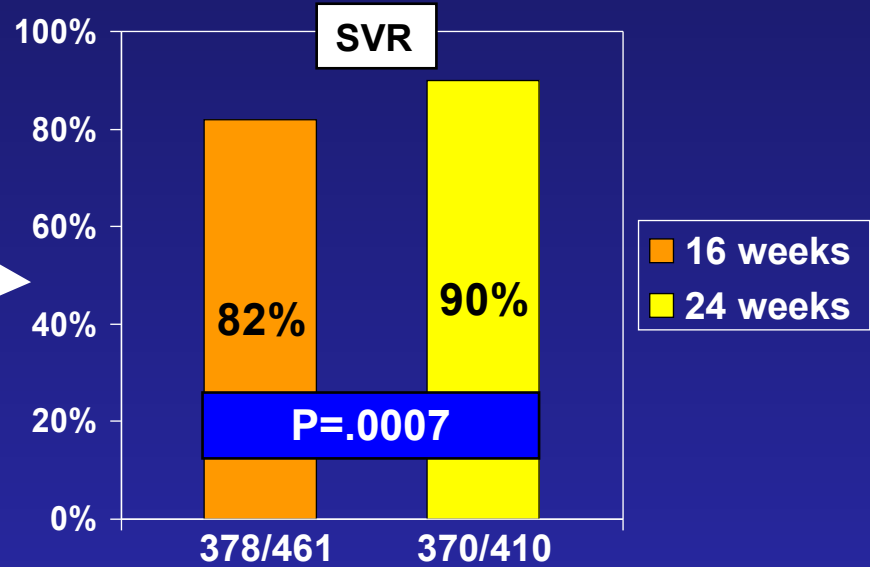
# SVR in patients with and without RVR

SVR 65% ( 16 sem)  
SVR 76% ( 24 sem)  
P<0,001

RVR: YES  
67%

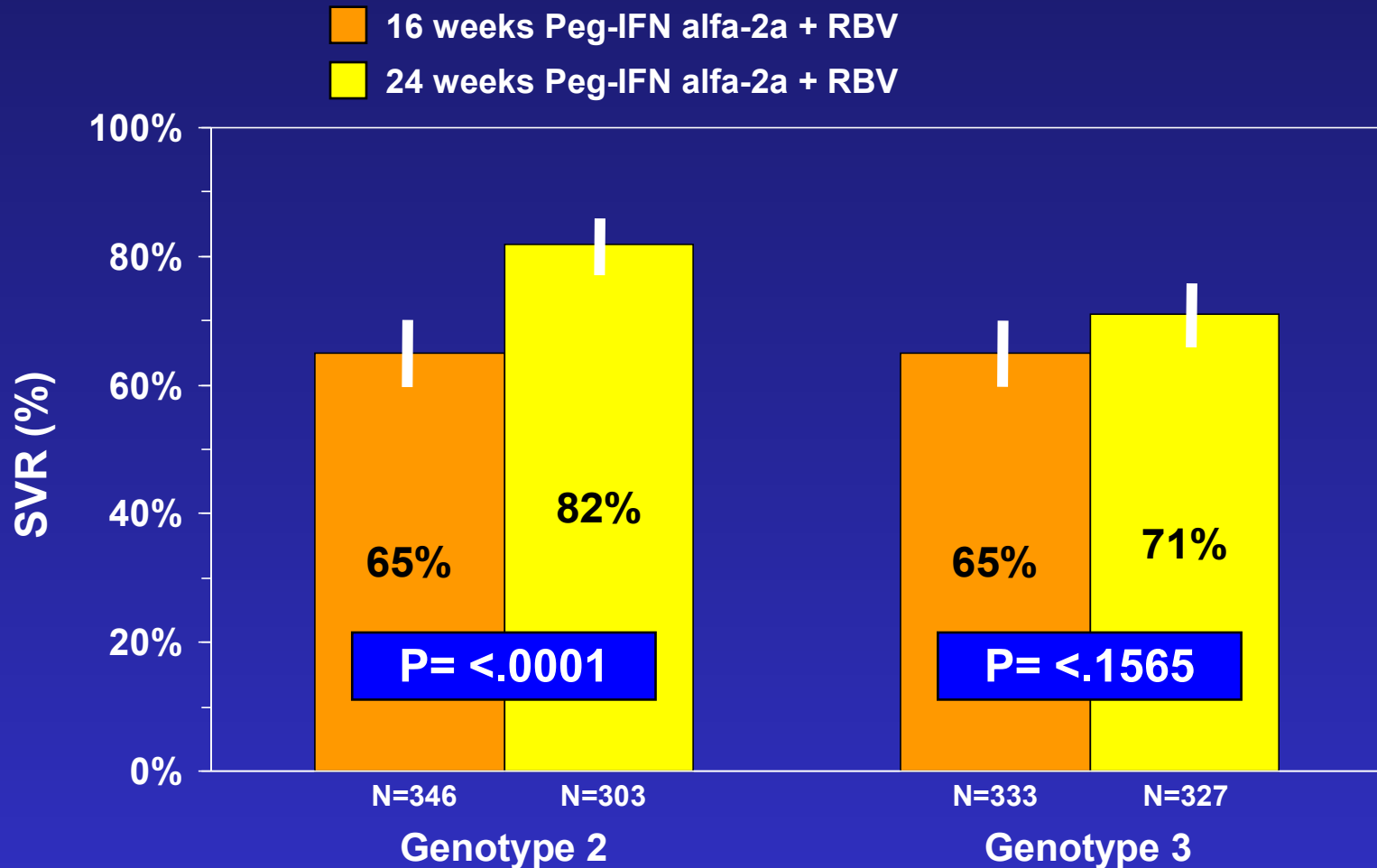
All patients  
(n=1291)

RVR: NO  
33%



RVR: <50 IU/ml at week 4

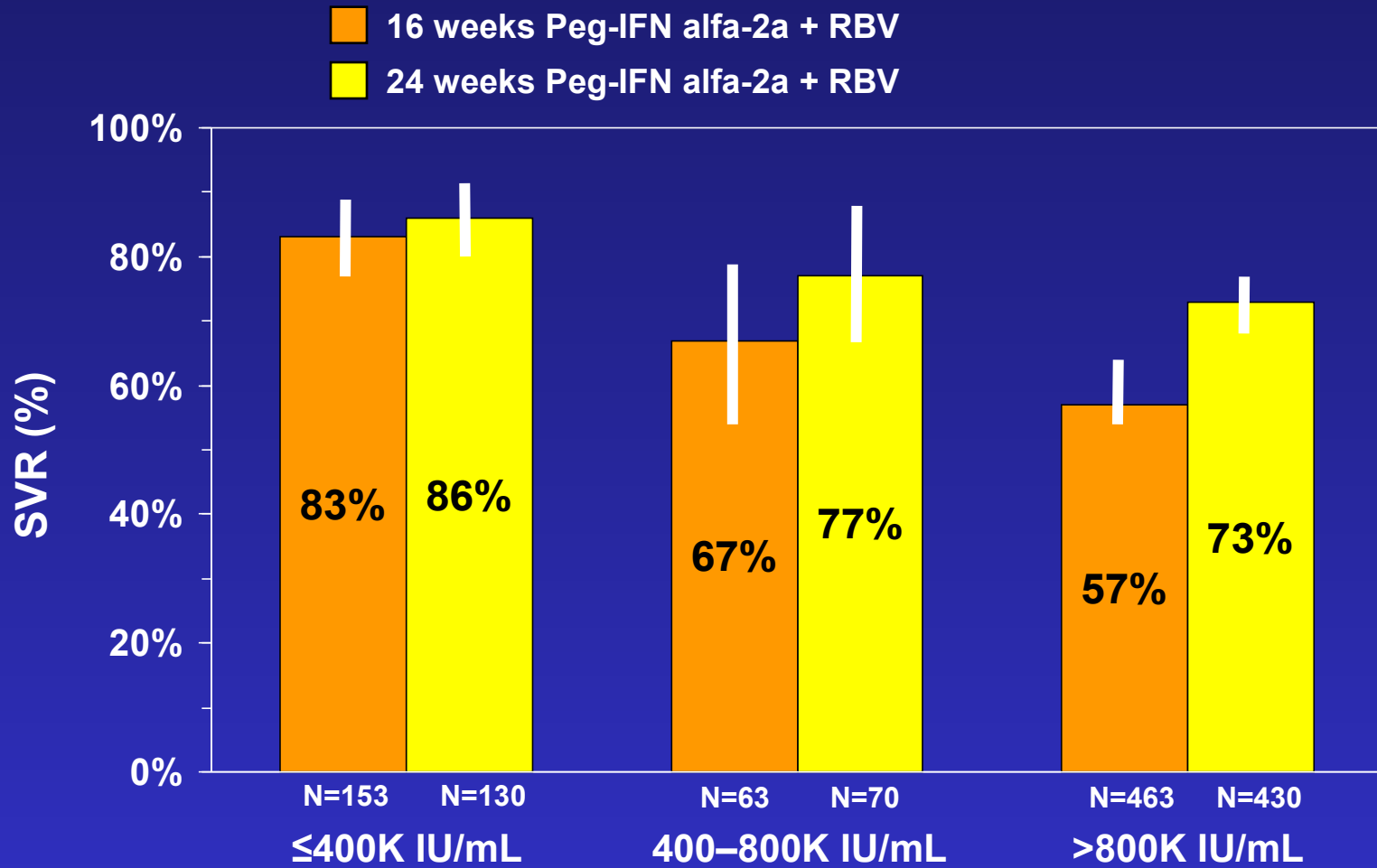
# SVR by genotype



Standard population

White vertical bars represent 95% confidence intervals

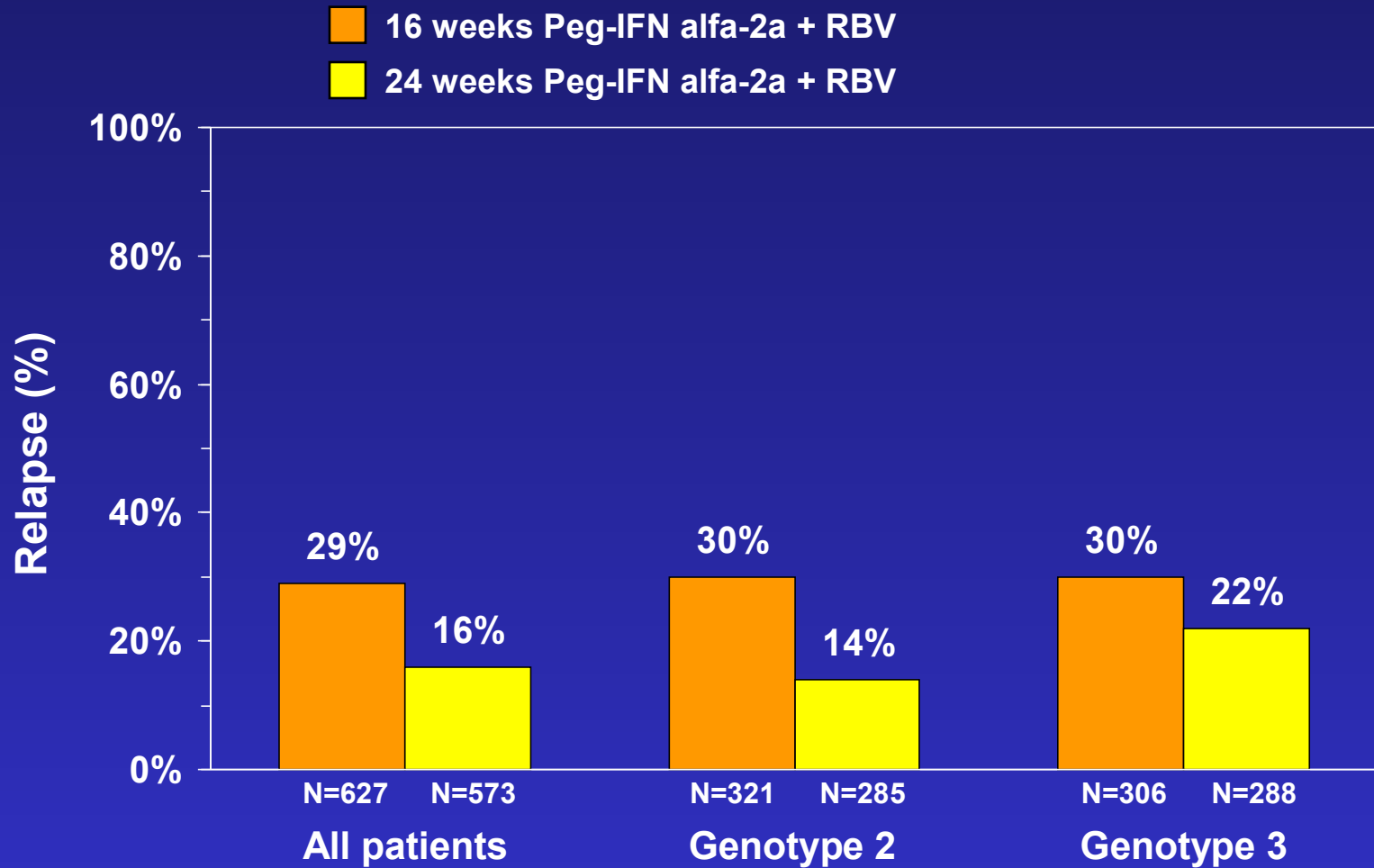
# SVR by baseline HCV RNA



Standard population

White vertical bars represent 95% confidence intervals

# Relapse rate



# Conclusões

---

- Os resultados com 16 semanas de tratamento são inferiores em relação ao tratamento standard de 24 semanas ( SVR 65% vs 76%).
- A taxa de RVS foi significativamente maior com 24 semanas, independente/ de:
  - Genotipo VHC , RVR status, RNA VHC basal
- A menor RVS com 16 semanas foi secundária à quase dupla taxa de recidiva.
- Doentes VHC genotipo 2/3 sem RVR têm apenas 49% de RVS; a possibilidade de aumentar o tratamento para 48 semanas nestes doentes deve ser explorada.

# Genotipo 2 versus 3

---

Sub estudo do Ensaio Win-R com PEGIFN alfa 2 b + riba

- Doentes VHC-3 têm taxas menores de resposta e taxas maiores de recidiva que doentes VHC-2.
- Dose fixa riba 800 mg/d apropriada no genotipo 2
- Doentes VHC-3 e carga viral alta beneficiam de dose de riba baseada no peso, mas não de maior duração de Tx.

Brown et al, J Hepatol 2006:44 ( Suppl 2)

EASL 2005 # 41, AASLD 2006 # 1132

**Further reduction of ribavirin dose in HCV  
genotype 2/3 patients receiving  
peginterferon alfa-2a plus ribavirin**

**Interim results of a randomised controlled  
trial**

P. Ferenci et al

AASLD 2006

# Background

---

- Tentativas de redução do tratamento para 12-16 semanas resultaram em maiores taxas de recidiva, mesmo com dose ribavirina adaptada ao peso<sup>1-3</sup>
- O estudo ACCELERATE confirmou que tratamento mais curto resulta em < taxas de RVS devido a > taxas de recidiva<sup>4</sup>
- Diminuir ainda mais a dose de ribavirina pode
  - Evitar efeitos secundários ( anemia...)
  - Melhorar aderência
  - Reduzir custos

<sup>1</sup>Dalgard O, et al. Hepatology 2004; 40: 1260-5

<sup>2</sup>Mangia A, et al. NEJM 2005; 353: 2609-17

<sup>3</sup>von Wagner M, et al. Gastroenterology 2005; 129: 522-7

<sup>4</sup>Shiffman ML, et al. EASL 2006. # 734



# Objectivo

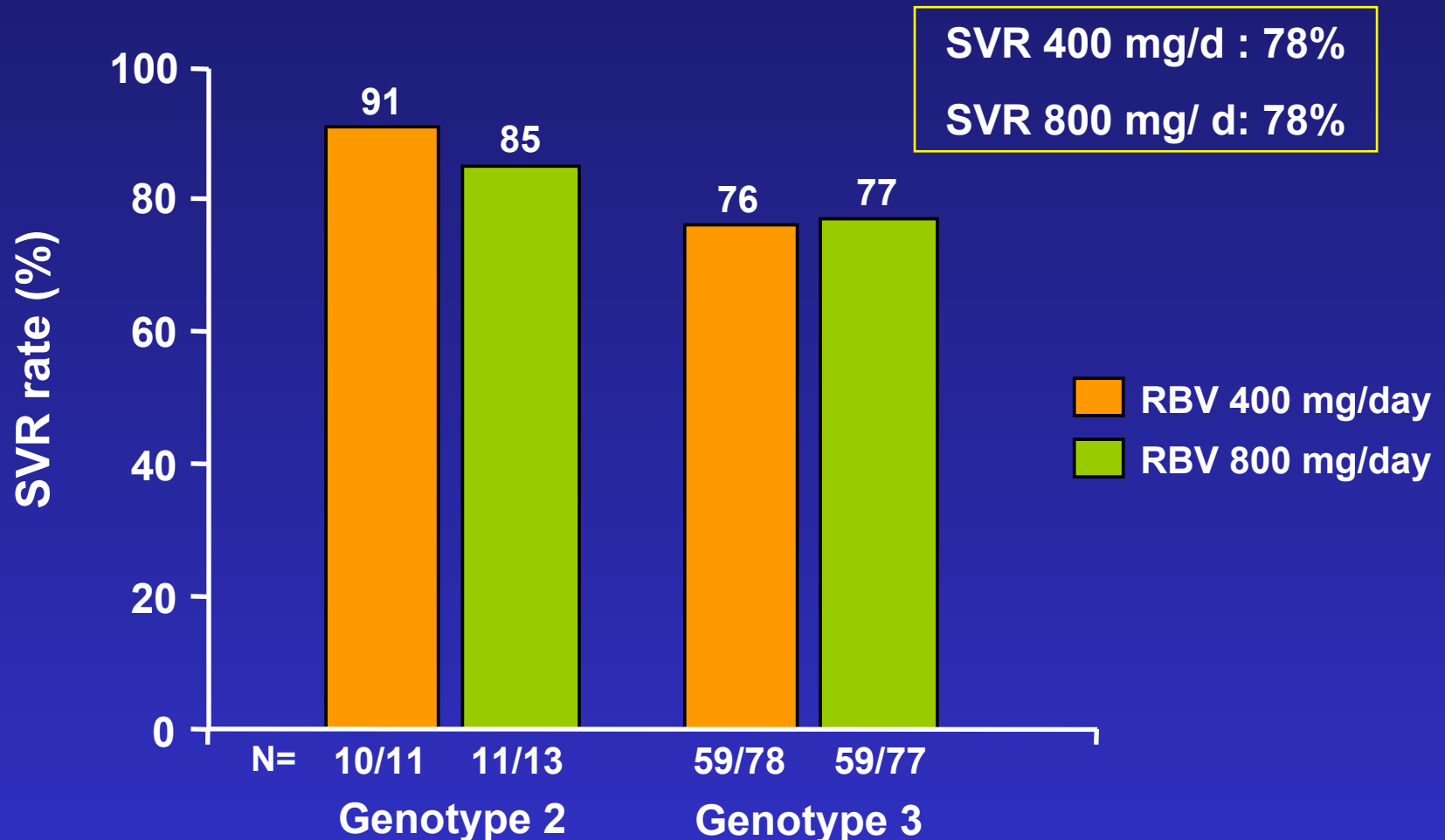
---

Avaliação prospectiva da eficácia e segurança de tratamento com peginterferon alfa-2a e ribavirina 400 mg/day

282 doentes

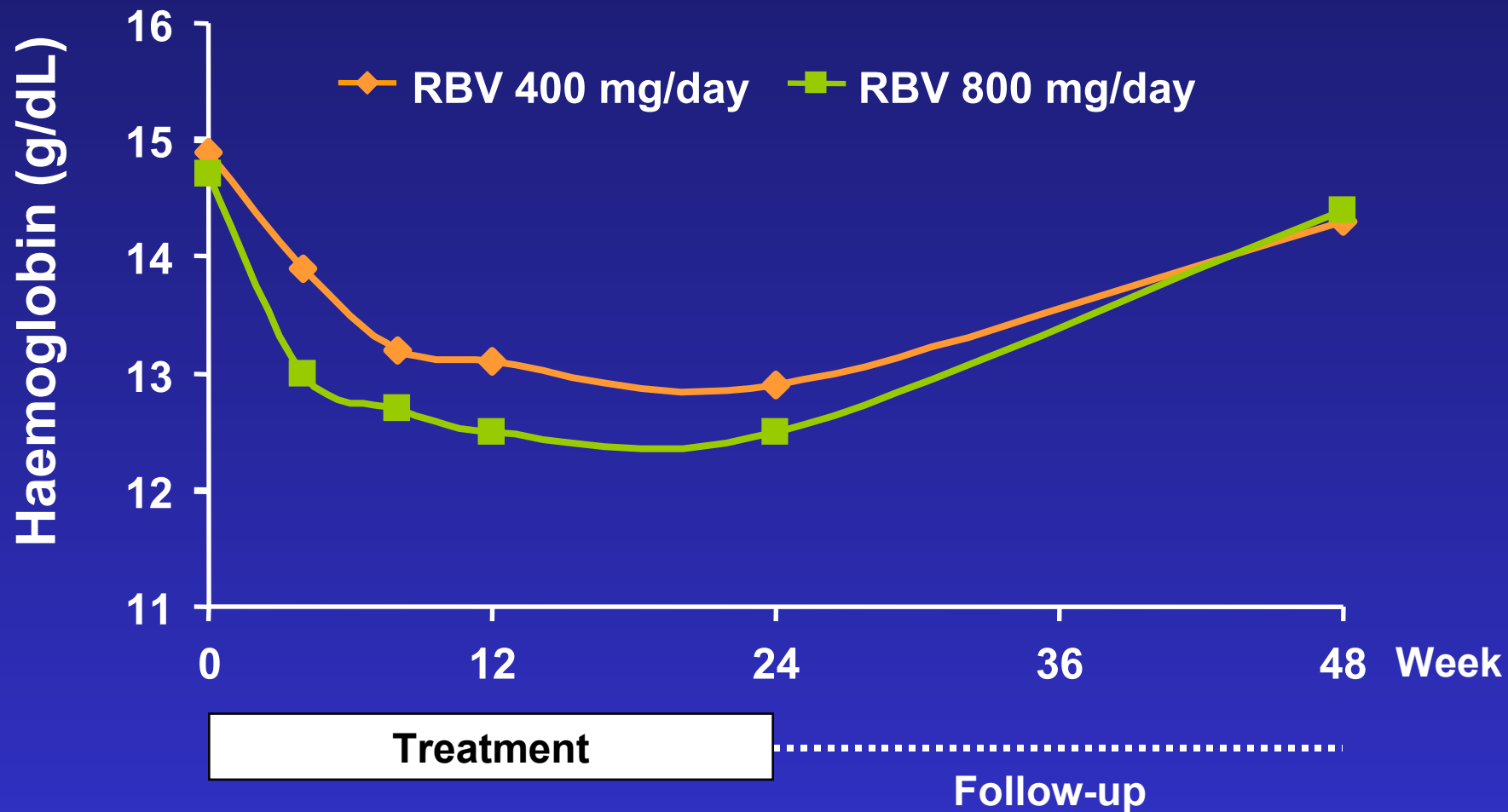
A maior parte com RNA VHC < 850 000

# SVR rates with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin 400 or 800 mg/day by genotype



PP analysis – all patients who have completed treatment and follow-up

# Change in haemoglobin during treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin



# Terapêuticas do futuro?

Inibidores enzimas virais baseadas em  
(essenciais p/ replicação) sequências do genoma

outros

**Polimerase**  
**HCV 796**  
**R1626**

**Ribozimas**

• **Interferoes**

- c IFN

- **Albúferon**

• **Análogos RBV**

- **viramidina**

**Protease**  
**VX 950**

**Oligonucleótidos**  
**anti sense**

**Imunomodulares**

- Timosina/Isatoribina

- Vacinas terapêuticas

**helicase**

**Tecnologia de**  
**RNA Interferência**

**Antifibróticos**

# ALBUFERON

---

- Proteína recombinante 85,7b kDa = albumina – interferão alfa 2b
- Semi vida de 6 dias, altas [ ] soro → doses c/ intervalos de 2- 4 semanas
- 458 d. naïves VHC -1 → Albuferon + riba – fase II em curso  
4 grupos: 900 q2w, 1200 q2w, 1200 q4w, peg IFN alfa 2a  
Activi// viral máxima no grupo 1200 ug q2w :  
RNA  $\ominus$ : 75% à sem 12 e 79% à sem 24 ( vs 66% e 76% com PEG IFN alfa 2a )
- 115 d. Não respondedores → Albuferon + Riba – fase II, em curso  
RVS : 21% c/ albuferon 900 ug e 1200 ug q2w ( 13% VHC -1)  
Subgrupo VHC- 1 c/ 1800 q2w : 27% c/ RNA  $\ominus$  às 24 sem de Tx

→ **Albuferon é antiviral potente, seguro, bem tolerado até 1800 ug q2w**

# viramidina

---

Pro-fármaco da ribavirina. Mesma eficácia com + segurança?

VISER ( fase III) c/ 970 d. naives

PegIFN alfa 2b + 600 mg bid viramidina/ 1000-1200 g/d riba,  
24 ou 48 semanas consoante o genotipo

Anemia: 5% viramidina/ 24% riba

RVS : 38 % viramidina/ 52% riba (Sub dose viramidina?)

Análise subgrupos doentes (mg viramidina/ Kg):

quanto > mg/ Kg → > eficácia

43 d. c/ dose > 18 mg/ Kg : RVS 52% ≈ Tx standard , anemia 7%

AASLD, Boston 2006, # 1133

Comercialização em 2007 ?

# Inibidor protease NS3-4A VX 950 ou Telaprevil

---

- VX 950 750 mg tid p.o. 14 dias, isolado : actividade antiviral potente e rápida, bem tolerado ; aparecimento resistencias

Reesink et al, J Hepatol 2005

- VX 950 + PegIFN alfa 2a + riba ( 28 dias), depois PegIFN alfa 2a + riba 12 d. Genotipo 1 *naïve*

Todos c/ RNA VHC negativo ao 28 ° dia.

S/ aparecimento de resistências; boa tolerância

Lawitz et al, # 686, DDW 2006

- Em curso 3 ensaios fase II c/ VX 950 + PegIFN alfa 2a + riba, cerca 1000 d.: avaliar segurança e eficacia longo prazo (PROVE 1 , 2 e 3)

# Inibidores RNA polimerase

---

- HCV 796

Fase I, 16 doentes *naïve* ( 72% genotipo 1)

HCV 796 p.o. , 14 dias: 17% d. c/ ↓RNA VHC > 2 log 10 ao dia 14

Actividade antiviral, seguro e bem tolerado com 1000 mg bid

Chandra et al, #1, DDW 2006

- R1626

Fase 1, 47 d. genotipo 1 *naïve*, R1626 vs placebo, 14 dias

Redução RNA VHC de 2,6 e 3,7 log 10 c/ 3000 e 4500 mg bid

Bom perfil segurança

AASLD 2006

( Em curso ensaio fase II, c/ R1626 + PEGIFN alfa 2a c/ ou s/ RIBA vs PEGIFN + RIBA ( 4 sem.) , todos seguidos de PEGIFN + RIBA 44 sem.)



# Comentários finais

---

- Conceito de duração variável de tratamento é emergente :  
+ curta na RVR ; + longa nos respondedores lentos, p/ manter carga viral indetectável + tempo e evitar recidiva
- Genotipo 1 :  
RVR, virémia basal baixa, fibrose ligeira: 24 sem.  
Respondedores lentos : 72 sem ? ( implica não parar às 12 sem se  $\downarrow$  RNA < 2log10 e repetir RNA às 24 sem)
- Genotipo 2 e 3 :  
24 semanas ( duração < 24 sem ( 12-16?) se RVR ? Sim \* )  
Sem RVR  $\rightarrow$  48 semanas?  
VHC- 3, carga viral alta e fibrose avançada  $\rightarrow$  48 semanas? Sim\*  
Dose fixa riba 800 mg/ dia no VHC 2; baseada peso no VHC 3 c/ virémia alta

\* American Gastroenterologic Association Medical position statement on the management of Hepatitis C .  
Gastroenterology 2006; 130:225-230

# Comentários finais

---

Futuro:

- Terapêutica de + fácil administração ( albuferon) e menor toxicidade ( viramidina), para aumentar adesão
- Inibidores da replicação viral provavelmente em combinação e associados a PeGIFN para prevenir emergência de resistências e manter supressão viral



