

Catarina Isabel Mateus Loureiro

O PAPEL DO SOFOSBUVIR NO TRATAMENTO DA HEPATITE C

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Teresa do Carmo Pimenta Dinis e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

À professora Dr.^a Teresa Dinis pela orientação e disponibilidade;

À Dr.^a Agnes Certain e à equipa da VP do hospital Bichat - Claude Bernard pelo trabalho, excelência e abertura de novos horizontes;

Aos professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e em especial ao professor Dr. António Ribeiro pela compreensão e ajuda,

Aos meus pais e irmã Rita,

o meu sincero agradecimento.

Resumo	2
Abstract	3
Abreviaturas	4
1. Introdução	4
2. Epidemiologia.....	5
2.1. Rastreio	5
3. O vírus da Hepatite C.....	5
3.1. Ciclo de vida do VHC.....	6
4. Características clínicas e história natural da infecção por VHC.....	7
4.1 Diagnóstico da hepatite C.....	8
4.2. Factores que influenciam a progressão da doença e avaliação pré-terapêutica.....	8
5.Objectivo primário no tratamento.....	9
6. Evolução do tratamento.....	9
6.1. Interferão e Ribavirina.....	9
6.2. Perfil de efeitos secundários e contra-indicações	11
6.3. Primeira geração de inibidores de protease: Boceprevir e Telaprevir.	11
7. Indicação para o tratamento	12
8. O SOFOSBUVIR	12
8.1. Introdução	12
8.2. Farmacologia do Sofosbuvir	13
8.2.1 Mecanismo de acção.....	13
8.2.2. Mecanismo de activação intracelular	14
8.2.3. Farmacocinética	14
8.2.3.1 Absorção	15
8.2.3.2. Distribuição	15
8.2.3.3. Metabolização e Excreção.....	15
8.2.5. Interações clinicamente relevantes	15
8.3. Eficácia	16
8.3.1. Programa de desenvolvimento clínico de fase II.....	16
8.3.2. Programa de desenvolvimento clinico de fase III.....	17
8.4. Efeitos adversos e segurança	20
8.4.1 Segurança em populações específicas de doentes.....	21
8.5.Resistência ao Sofosbuvir.....	21
9. Novos agentes antivirais directos.....	22
10. Recomendações actuais no tratamento da HCC por genótipo.	24
11. Conclusão.....	24
12 – Bibliografia	26
ANEXOS	29

Resumo

A hepatite C é uma doença viral de evolução lenta e na generalidade sem sintomas. A agressão hepática constante pode evoluir na fase crónica para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. Declarada como epidemia silenciosa, as mais recentes estimativas indicam que, no mundo, mais de 185 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas com o vírus da hepatite C.

Até à data, o *standard* de tratamento consistia na utilização do interferão α peguilado e ribavirina. Em doentes infectados com o genótipo I do vírus pode ainda adicionar-se o boceprevir ou telaprevir, os primeiros antivirais de acção directa a serem aprovados. Contudo, estas terapêuticas mostram-se ineficazes em muitos doentes e originam efeitos secundários severos.

Objectivo: A presente monografia aborda o avanço no tratamento da hepatite C com a introdução de um novo fármaco de acção antiviral directa, o sofosbuvir. Este fármaco revolucionário demonstra, em combinação com outras moléculas antivirais, elevada eficácia entre os vários genótipos e bom perfil de segurança sem interações farmacológicas relevantes.

Palavras-chave: Hepatite C crónica, vírus da Hepatite C, Sofosbuvir, novas terapias.

Abstract

Hepatitis C is a viral disease with slow evolution and generally without symptoms. The constant liver injury may progress to cirrhosis in chronic phase, liver failure and hepatocellular carcinoma. Declared as a silent epidemic, the latest estimates indicate that, worldwide, more than 185 million people are chronically infected with hepatitis C.

At present, the standard of care consisting in the use of pegylated interferon α and ribavirin. In patients infected with genotype I virus may still be added boceprevir or telaprevir, the first direct antiviral agents to be adopted. However, these therapies prove to be ineffective in many patients and cause severe side effects.

Objective: This monograph discusses the advancement in the treatment of hepatitis C with the introduction of a new drug with direct antiviral action, sofosbuvir. This revolutionary drug demonstrates, in combination with other antiviral molecules, high efficiency among the various genotypes and good safety profile without significant drug interactions.

Keywords: Chronic hepatitis C, hepatitis C virus, Sofosbuvir, new therapies.

Abreviaturas

AAD: Antiviral de acção directa
ARN/RNA: Ácido ribonucleico
DCV: Daclatasvir
EMA: *European Medicines Agency*
EASL: *European Association for the Study of the Liver*
G: Genótipo
HCC: hepatite C crónica
IP: Inibidor da protease NS3/4A
LDV: Ledipasvir
PegIFN: interferão α peguilado
SOF: Sofosbuvir
SMV: Simeprevir
VHC: Vírus da hepatite C

I. Introdução

A hepatite C é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite C (VHC). A fase aguda da infecção é na grande maioria assintomática e não diagnosticada, levando à progressão para a cronicidade. Como o nome indica, trata-se de um vírus hepatotrópico que causa fibrose progressiva que sem tratamento conduz, com maior ou menor rapidez, a cirrose, a insuficiência hepática e nalguns casos a carcinoma hepatocelular. O Interferão α peguilado e a ribavirina formaram na década passada o “*standard of care*” mas, infelizmente curam apenas 50% dos doentes infectados com o genótipo I do vírus, o mais predominante. O seu uso é ainda limitado pela significativa toxicidade incluindo graves transtornos psicológicos e citopenia. Uma melhor compreensão do ciclo de vida viral conduziu a um notável progresso com o desenvolvimento e autorização de um novo fármaco, o sofosbuvir, em inícios de 2014. O sofosbuvir, com elevadas taxas de cura, actividade contra todos os genótipos do VHC, baixo potencial para interacções e com um perfil de efeitos adversos muito brando, será com certeza um marco que mudará o panorama no tratamento da hepatite C.

2. Epidemiologia

Segundo estimativas recentes, existem no mundo cerca de 185 milhões de pessoas infectadas pelo VHC das quais 350 000 morrem a cada ano (For, Screening, Of, & With, 2014). Apesar disso, apenas uma minoria das pessoas infectadas sabe que o está. Em Portugal, estima-se que a prevalência da doença permaneça entre 1-1.5%, ou seja, existirão actualmente entre 100 000 a 150 000 doentes infectados pelo VHC e destes só 30% se encontram diagnosticados. (Anjo et al., 2014).

2.1. Rastreio

Vários autores sugerem que, não sendo justificável o rastreio de toda a população, este deve ser realizado em determinados grupos de risco dos quais fazem parte: os usuários de drogas por via injectável, os indivíduos sujeitos a transfusões de sangue e derivados antes de 1992, os transplantados antes de 1992, os profissionais de saúde, particularmente os que contactam com sangue ou plasma, as pessoas com historial de doença sexualmente transmissível e os detidos em instituições prisionais (Wendt et al., 2014).

3. O vírus da Hepatite C

O VHC, é um vírus membro do género *Hepacivirus* da família *Flaviviridae*, encapsulado de estrutura esférica com aproximadamente 50nm. O seu genoma é constituído por RNA de cadeia simples, polaridade positiva, de aproximadamente 9600 nucleótidos de comprimento, representado na figura 1. O genoma do vírus contém nas extremidades 5' e 3' regiões conservadas não traduzidas (UTR's) que flanqueiam a porção codificadora do genoma traduzida via domínio interno de entrada no ribossomal (IRES). A poliproteína resultante é constituída por mais de 3000 aminoácidos, sendo processada em proteínas estruturais (C, E1, E2) e não-estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) por proteases virais e do hospedeiro (Kim & Chang, 2013).

O VHC possui grande variedade genética devido a replicação muito eficiente, de aproximadamente 10^{12} novas partículas virais formadas por dia. A isto se conjuga a existência

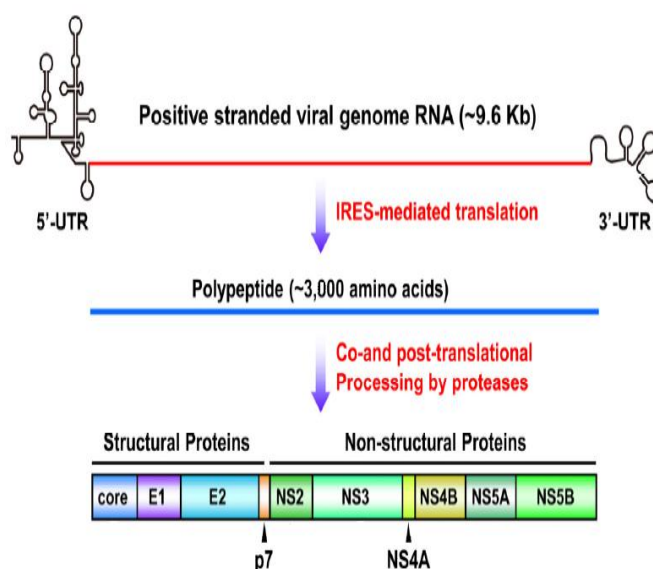


Figura 1. Representação esquemática do genoma e enzimas virais essenciais. Modificado de Ke & Chen, 2012.

no vírus de uma RNA-polimerase altamente propensa a erros. Existem seis genótipos principais do VHC (numerados de 1 a 6) e vários sub-genótipos que diferem entre si $\geq 30\%$ e $\geq 10\%$ na sequência genética, respectivamente. A prevalência do HCV é ilustrada na figura 2, bem como a distribuição dos genótipos. O impacto dos diferentes genótipos e sub-genótipos traduz-se no curso natural da doença, na escolha da terapêutica e duração da mesma e influencia ainda profundamente as hipóteses de cura (Lange, Jacobson, Rice, & Zeuzem, 2014).

3.1. Ciclo de vida do VHC

O VHC é um vírus não citopático (não induz alterações morfológicas na célula infectada) que chega ao fígado via circulação. A entrada do vírus no hepatócito é mediada por várias moléculas. O receptor das LDL e os polissacarídeos glicosaminoglicanos são potenciais mediadores de uma ligação inicial de baixa afinidade antes da interacção das proteínas virais E1 e E2 com os co-receptores scavenger classe B tipo I (SR-BI) e o *cluster* de diferenciação 81 (CD-81). São também necessários para a entrada os receptores claudina I (CLDN1) e ocludina (OCLN) (Irshad et al., 2013)

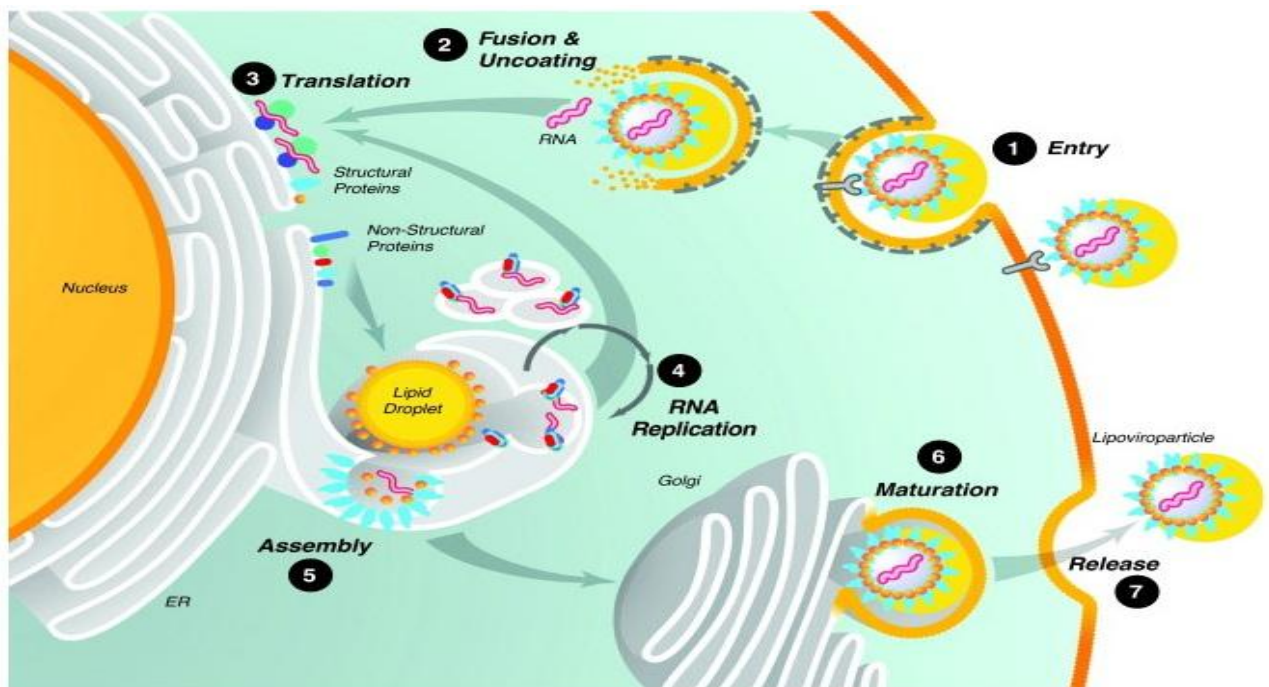


Figura 2. Representação das principais etapas no ciclo de vida do HCV. Adaptado de Herker & Ott, 2011.

A entrada do vírus ocorre através de endocitose mediada pela clatrina e a fusão requer um compartimento com baixo pH, como o encontrado nos endossomas. Este processo de entrada, ainda mal compreendido, leva à libertação do genoma do HCV para o citoplasma onde ocorrerá a tradução primária. A tradução viral ocorre nas imediações do

retículo endoplasmático (RE) e é iniciada pelo IRES localizado na extremidade 5'UTR. A poliproteína resultante é clivada no decorrer e após a tradução por proteases celulares e virais (NS2-NS3 e NS3-NS4A) dando origem a dez proteínas do VHC, tal como representado na figura 2. Acredita-se que a replicação do RNA viral tem lugar em associação com vesículas membranares oriundas do RE formando uma estrutura conhecida como *membranous web*. A proteína NS5B, uma RNA-polimerase RNA-dependente, replica a cadeia de RNA. Por sua vez, a proteína NS3 contém um domínio com função de helicase que está envolvido na separação das cadeias de RNA formadas. A fosfoproteína NS5A é composta por três domínios, sendo os dois primeiros essenciais para a replicação enquanto o terceiro participa nas etapas finais do ciclo viral. A montagem e libertação do vírus é um processo estritamente regulado e está acoplado às vias de síntese lipídica da célula hospedeira. Após clivagem, as proteínas estruturais passam das membranas do RE para gotículas lipídicas citoplasmáticas. Na formação do nucleocapsídeo parece participar a NS5A enquanto a chegada do RNA viral aos locais de formação do vírus ainda é pouco compreendida (Scheel & Rice, 2013).

4. Características clínicas e história natural da infecção por VHC

A principal forma de transmissão do VHC é através de sangue infectado. A infecção aguda pelo VHC raramente é diagnosticada, pois na maioria dos indivíduos esta fase é assintomática. Em cerca de 20% dos infectados dá-se a resolução espontânea da infecção, mas 55 a 85% vão progredir silenciosamente para a cronicidade (Chan, 2014). Sintomatologia inespecífica, como fadiga e desconforto na região hipocôndrial direita, podem acompanhar alguns doentes com doença crónica mas a maioria mantém-se assintomática até desenvolverem formas avançadas de doença hepática.

As manifestações hepáticas mais relevantes na infecção pelo VHC são a progressão para a cirrose e as complicações daí resultantes, tais como, insuficiência hepática, ascite, icterícia, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva alta por hipertensão portal. Em doentes sem tratamento, o tempo médio de progressão para cirrose é de 30 anos. Os estudos indicam que em 1/3 dos doentes o tempo de progressão é inferior a 20 anos, noutro 1/3 a cirrose só se instalará após 50 anos de infecção e os restantes encontram-se na situação intermédia. Além disso, os doentes cirróticos têm risco de 1 a 4% ao ano de desenvolver carcinoma hepatocelular. Sem tratamento antiviral ou transplante a doença evolui para falência hepática e morte (Massard et al., 2006).

4.1 Diagnóstico da hepatite C

O diagnóstico da hepatite C é realizado maioritariamente de forma fortuita no decurso da investigação de uma alteração da alanina aminotransferase (ALT) ou de um programa de rastreio. Como primeira linha no diagnóstico temos a detecção de anticorpos anti-VHC. Na presença destes, a existência de RNA viral deve ser determinada por um método molecular sensível (limite inferior de detecção <15U.I. /ml). Se existir suspeita de infecção aguda ainda sem seroconversão ou suspeita de doentes imunocomprometidos, deve-se proceder a despistagem para a presença de RNA viral. Por outro lado, no caso da presença de anticorpos anti-VHC e ausência do RNA viral o indivíduo deve ser testado novamente após 3 meses para confirmar a convalescença (EASL, 2014).

4.2. Factores que influenciam a progressão da doença e avaliação pré-terapêutica

A cirrose hepática representa a etapa final de fibrose em pacientes com hepatite C crónica, na qual o tecido hepático está constantemente em processo inflamatório ocorrendo destruição de hepatócitos. O processo de fibrose é assim caracterizado por deposição de componentes da matriz extracelular (colagénio, fibronectina, elastina, ácido hialurónico e proteoglicanos (Bataller & Brenner, 2005)) resultando em distorção da arquitectura hepática com comprometimento progressivo da microcirculação e função (Massard et al., 2006). Um sistema válido de avaliação do estado de fibrose é chamado escala METAVIR que conjuga dois factores separados, um que avalia o grau de inflamação tecidual, de A0 a A3, e outro o estado de fibrose, de F0 a F4.

Tabela I. Factores do hospedeiro que afectam a eficácia da terapia antiviral.

Factores intrínsecos do hospedeiro que influenciam a resposta ao tratamento	
Idade	Efeito preponderante que pode estar relacionado com uma maior vulnerabilidade a factores ambientais, redução do fluxo sanguíneo, capacidade mitocondrial.
Sexo masculino	A presença de estrogénios parece modelar a fibrogenése o que é consistente com o facto de que os homens tem uma progressão 10 vezes mais rápida para a cirrose que as mulheres.
Alcool	Consumo de álcool superior a 50g por dia
VIH	Co-infecção pelo VIH sem tratamento - Diminuição dos linfócitos CD4.
Síndrome metabólico e diabetes	Condições associadas como obesidade, triglicéridos elevados e resistência à insulina estão relacionadas como cofactores de fibrogenése e também contribuem para o dano hepático como esteatose hepática.

6. Evolução do tratamento

6.1. Interferão e Ribavirina

A avaliação da fibrose hepática e a actividade necro-inflamatória são parâmetros importantes na estimativa da vulnerabilidade individual, na avaliação da escolha da terapêutica (e duração da mesma) e nos resultados da mesma.

As recomendações recentes sobre a avaliação pré-terapêutica determinam que a relação causal entre a infecção pelo HCV e a doença hepática deve ser estabelecida, bem como a contribuição de comorbidades para a evolução do dano e medidas de correcção que devem ser implementadas com vista a um melhor prognóstico pós-terapêutico. Por outro lado, a severidade da doença hepática deve ser determinada, principalmente em doentes cirróticos nos quais o prognóstico é diferente e o regime de tratamento pode sofrer adaptações. Quanto ao grau de fibrose aconselha-se a determinação com métodos não invasivos, reservando-se a biopsia hepática quando um potencial benefício /risco pode daí ser retirado. A quantificação serológica do RNA viral deve também ser realizada. Por último, deve ser determinado o genótipo do vírus e no caso do genótipo I, a determinação do subgenótipo é fundamental para a escolha do tratamento (EASL, 2014.).

5.Objectivo primário no tratamento

O propósito da terapêutica para a HCC é alcançar uma resposta virológica sustentada, RVS (do inglês SVR - sustained virologic response), definida como RNA viral indetectável 12 (RVS12) ou 24 (RVS24) semanas após o período de tratamento, aferido com metodologia analítica adequada (limite inferior de detecção menor que 15 U.I./mL). Tanto a RVS12 como a RVS24 são resultados aceitáveis pois demonstram em 99% das vezes concordância entre as duas. Relativamente à validade deste resultado, estudos de acompanhamento demonstram que em 99% dos casos em que se atingiu uma RVS dessa ordem de grandeza isso se traduziu em cura efectiva do doente.

Assim em doentes sem cirrose, o objectivo ao erradicar o vírus é o retrocesso do dano hepático. Por sua vez, nos doentes cirróticos, pode a RVS surtir numa regressão parcial da fibrose, diminuição do risco de descompensação e hipertensão portal. Em todo o caso estes indivíduos continuam em risco de complicações hepáticas e a vigilância quanto ao carcinoma hepatocelular deve continuar (EASL, 2014).

O HCV foi identificado em 1989 depois de pesquisas extensas sobre um agente etiológico que causava hepatite não-A, não-B. Em 1986, mesmo antes da descoberta do HCV, pacientes com este tipo de hepatite já eram tratados com interferão α . Estudos após a descoberta do vírus produziram taxas de resposta virológica sustentada entre 5 a 20%, o que conduziu à sua aprovação em 1992 nos Estados Unidos. Relativamente ao mecanismo de acção, este exerce actividade directa e indirectamente sobre o vírus. Indirectamente, estimulando a apresentação de antigénios virais na superfície das células infectadas levando à destruição das mesmas por linfócitos T citotóxicos. Directamente, o interferão α estimula genes que codificam citocinas inflamatórias que inibem a replicação e geram um estado geral antiviral (Doyle et al., 2013).

A ribavirina (RBV) é um análogo nucleosídeo da guanosina, activo contra vários vírus e que foi aprovada em 1998. A sua adição ao interferão α aumentou em cerca de duas vezes a RVS em comparação com o interferão α em monoterapia. O mecanismo da RBV é complexo e não totalmente compreendido (Lange et al., 2014). Entrando na célula como pró-fármaco, é convertida em RBV 5'-mono (RMP), -di (RDP) e -trifosfato (RTP). A RMP diminui os níveis intracelulares de guanosina trifosfato que é importante na transcrição do genoma viral. Além disso, a RBV pode ser incorporada no RNA viral pela polimerase originando mutações no genoma viral e erros catastróficos na replicação (Gish, 2006).

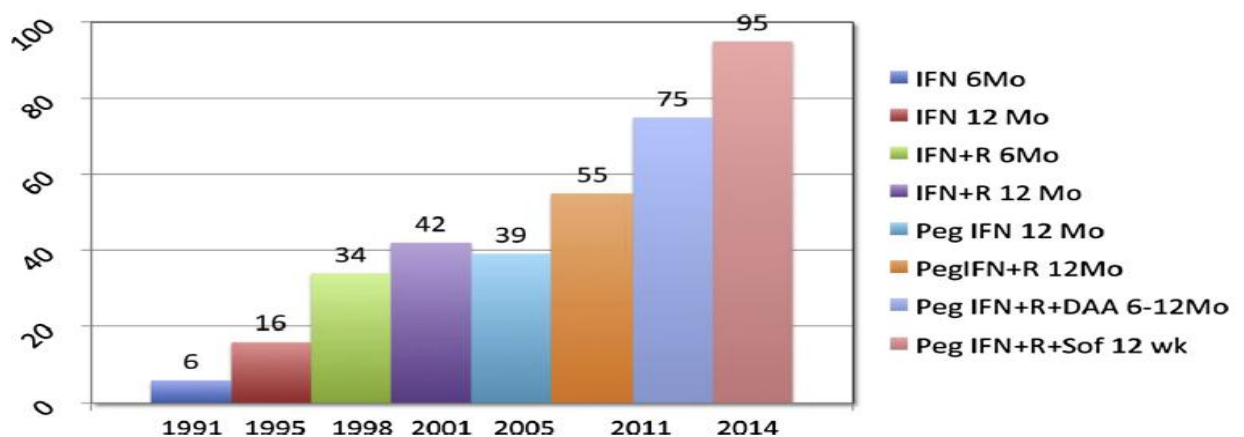


Figura 3. Evolução das terapêuticas e RVS ao longo dos anos. No eixo das abcissas estão representados os anos de introdução da terapêutica e nas ordenadas as RVS alcançadas com as mesmas. Dados para o genótipo 1. IFN: interferão, PegIFN: interferão peguilado, Sof: sofosbuvir, Mo: meses e Wk: semanas. Adaptado de Anand, 2014

Um terceiro acontecimento que melhorou significativamente a terapêutica da HCC foi a aprovação, em 2011, do interferão α peguilado (pegIFN). Ao interferão α foram ligadas covalentemente cadeias poliméricas de polietilenoglicol (Peg) o que se traduziu numa profunda alteração do perfil farmacocinético pela diminuição da *clearance*. As concentrações séricas do fármaco tornaram-se mais elevadas e duradouras mantendo assim uma pressão

antiviral mais constante e diminuindo a frequência da administração para uma única dose semanal. A combinação do pegIFN com RBV, como demonstrado na figura 4, por 12 meses resultou em taxas de RVS entre 54 a 56% comparativamente aos 40 a 50% alcançáveis com o tratamento com o interferão- α e a ribavirina(Doyle et al., 2013).

6.2. Perfil de efeitos secundários e contra-indicações

Apesar da evolução descrita, a terapêutica com PegIFN e RBV resulta com grande frequência em efeitos secundários severos que podem reduzir a adesão à terapêutica ou mesmo conduzir à descontinuação da mesma em 10 a 14% dos doentes (Fried, 2002). Tanto o pegIFN como a ribavirina induzem reacções adversas que têm que ser consideradas no tratamento da HCC podendo ser necessário, em 20 a 30% dos doentes, ajuste de dose para controlo de efeitos secundários. O efeito supressor medular do PegIFN resulta em diminuição da produção dos granulócitos e trombócitos. A neutropenia é uma das razões mais comuns para ajuste de dose. Os sintomas pseudogripais ocorrem normalmente na primeira semana de tratamento e a severidade tendencialmente declina após este período. A sintomatologia inclui febre, arrepios, cefaleias, artralguas e mialgias(Hoofnagle & Seeff, 2006). A sintomatologia neuropsiquiátrica como irritabilidade, fadiga severa e apatia são frequentes. Depressão severa, psicose, pensamentos suicidas e mesmo suicídio foram também relatados. Em relação às propriedades auto-imunes do Peg-IFN a reacção adversa mais frequente é o desenvolvimento de tiroidite auto-imune(Laguno et al., 2004). Os principais problemas relacionados com a ribavirina são a indução de anemia hemolítica e o potencial teratogénico. Como tal, o tratamento da HCC com pegIFN e ribavirina é absolutamente contra-indicado nos seguintes grupos de pacientes: mulheres grávidas ou casais não dispostos a cumprir as medidas de contracepção adequadas, condições clínicas severas e comorbidades como doença tiroideia auto-imune e doença hepática descompensada. O uso do pegIFN não é recomendado em doentes com contagem de neutrófilos menor que $1500/\text{mm}^3$ e contagem de plaquetas $\leq 90,000/\text{mm}^3$ (Manns, Wedemeyer, & Cornberg, 2006).

6.3. Primeira geração de inibidores de protease: Boceprevir e Telaprevir.

Em Maio de 2011 foram aprovados os primeiros inibidores da protease NS3/4A, boceprevir (BOC) e telaprevir (TPV), para o tratamento da HCC provocada pelo VHC genótipo I, dando assim origem à era dos agentes antivirais directos. Quando estes fármacos são administrados em combinação com o pegIFN e RBV, 75% dos doentes com VHC GI,

sem tratamento prévio, alcançam RVS. Apesar do aumento percentual significativo nas taxas de RVS estes dois fármacos rapidamente demonstraram limitações substanciais. Em 71% dos doentes que não responderam a tratamento prévio, não atingirão a esperada RVS. Além disso, tanto o BOC como o TPV são administrados obrigatoriamente, em combinação com o pegIFN e a RBV devido ao potencial para ocorrer resistência virológica, ou seja, os doentes continuam expostos à toxicidade do pegIFN/RBV. Tanto o BOC como o TPV agravam o perfil de efeitos secundários aumentando a fadiga, anemia e náuseas e adicionando prurido anal, crises hemorroidárias, disgueusia e rash cutâneo generalizado, podendo resultar em reacções adversas cutâneas intensas com morbidade significativa como o síndrome de DRESS (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) e o síndrome de Stevens-Johnson. Por outro lado são metabolizados ao nível do citocromo P450 3A4 originando numerosas interacções fármaco-fármaco nomeadamente com analgésicos opióides, grande maioria dos antiretrovirais, estatinas, imunossuppressores, contraceptivos orais, sedativos e antidepressivos (Dugum & O'Shea, 2014).

7. Indicação para o tratamento

Devem ser considerados para tratamento todos os doentes *naive*, aqueles que foram previamente tratados mas sofreram recidiva viral e indivíduos com doença hepática crónica compensada que estão dispostos a ser tratados e que não têm contra-indicações aos medicamentos. O tratamento deve ser prioritário para os doentes com fibrose avançada (grau de fibrose F3 a F4) e para aqueles com manifestações extra-hepáticas significativas como crioglobulinémia sintomática (púrpura, fraqueza, artralgias e neuropatia periférica) e nefropatia imune. O tratamento é justificado em pacientes com fibrose moderada (F2). Para pacientes com fibrose mínima ou inexistente (F0 a F1) diferir a terapêutica tendo em conta as prioridades do doente, o risco de progressão, a idade e a existência de comorbidades é concebível. Doentes com cirrose hepática descompensada em lista para transplante hepático devem ser tratados, idealmente, com regimes sem pegIFN (AASLD, 2014).

8. O SOFOSBUVIR

8.1. Introdução

Desde a descoberta em 1989 do VHC, que o IFN α tem sido o pilar da terapêutica. No entanto, devido ao perfil de efeitos adversos, contra-indicações e taxas de cura moderadas a disseminação do tratamento tem sido pouco efectiva. Devido a estas limitações

e ao carácter assintomático da doença, a prevalência mundial da infecção pelo VHC mantém-se muito elevada embora a eficácia dos tratamentos tenha aumentado nos últimos anos. Actualmente, terapêuticas com e sem PegIFN, baseadas em antivirais de acção directa (AAD's) apresentam um potencial de cura com muito mais sucesso e com uma boa tolerabilidade geral.

O sofosbuvir (SOF) é um análogo do nucleótido uridina, sendo o primeiro inibidor da polimerase NS5B viral, com autorização de introdução no mercado para o tratamento da infecção por VHC, . É comercializado com o nome de SOVALDI® pela farmacêutica Gilead. Apresenta elevada actividade anti-viral contra todos os genótipos e baixa probabilidade de seleccionar estirpes resistentes. Além disso, o SOF tem mostrado ser seguro, bem tolerado e sem interacções fármaco-fármaco relevantes expectáveis. Devido ao seu perfil farmacológico favorável, o SOF demonstra um grande potencial para se tornar a base no tratamento da infecção pelo HCV (Mariño et al., 2014).

8.2. Farmacologia do Sofosbuvir

8.2.1 Mecanismo de acção

O sofosbuvir é um pró-fármaco que requer metabolização dentro do hepatócito, por várias enzimas endógenas, para formar o metabolito activo trifosfatado com actividade antiviral (GS-461203).

O mecanismo de acção do fármaco consiste em inibição enzimática competitiva. A enzima alvo é a NS5B, uma enzima com actividade de polimerase que produz fitas de RNA, tomando como molde a fita simples de RNA depositada no citoplasma aquando da infecção da célula pelo VHC. Então, o metabolito com actividade antiviral, um nucleótido de uridina trifosfatado, compete para o centro activo da enzima com os nucleótidos homólogos endógenos. Uma vez incorporado na fita de RNA que está a ser traduzida pela NS5B impedem a integração de nucleótidos e a cadeia de RNA nascente é descontinuada. A formação de novas cadeias de RNA é um passo fundamental na replicação viral. Como tal, a inibição deste processo explica a elevada eficácia clínica do fármaco. Por outro lado, o centro activo da enzima NS5B mantém uma estrutura conservada entre genótipos, conferindo ao SOF actividade antiviral entre todos eles(Cada et al., 2014).

8.2.2. Mecanismo de activação intracelular

A activação do SOF no hepatócito, foi completamente caracterizada nos estudos de desenvolvimento não clínico do fármaco. O primeiro passo consiste na hidrólise do grupo éster carboxílico pela catepsina A (CatA) ou pela carboxilesterase I (CESI), sendo esta uma reacção estereoespecífica. Ambas as enzimas, expressas nos hepatócitos, catalisam a reacção na mesma extensão. A hidrólise do éster é seguida de ataque nucleofílico no

fósforo por um grupo carboxilo, resultando na eliminação espontânea do fenol gerando um metabolito fosfato de alanilil. A remoção da porção aminoácido é catalisada pela Hint I (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*) originando o metabolito 5-monofosfato. Este é então consecutivamente fosforilado a difosfato e no metabolito activo trifosfato (GS-461203) pelas enzimas UMP-CMP cinase e nucleósido difosfato cinase (NDPK), respectivamente.

A activação intracelular do SOF é mediada por hidrolases de baixa afinidade mas alta actividade catalítica e vias de fosforilação nucleotídicas que não são inibidas em concentrações farmacologicamente relevantes por agentes que podem ser co-administrados a pacientes com infecção pelo VHC (Murakami et al., 2010).

8.2.3. Farmacocinética

Na caracterização não clínica ficou demonstrado que após absorção o SOF é extensamente metabolizado o que leva a baixa exposição sistémica deste, em detrimento de uma exposição predominante ao principal metabolito não activo - GS-331007. A exposição sistémica foi confirmada em estudos clínicos posteriores, obtendo-se os seguintes valores: SOF <4% e GS-331007> 90%, sendo então este último considerado o analito primário de interesse nas avaliações farmacológicas.

Não foram encontradas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes entre as diferentes etnias, raças ou géneros. A farmacocinética do SOF em doentes pediátricos não

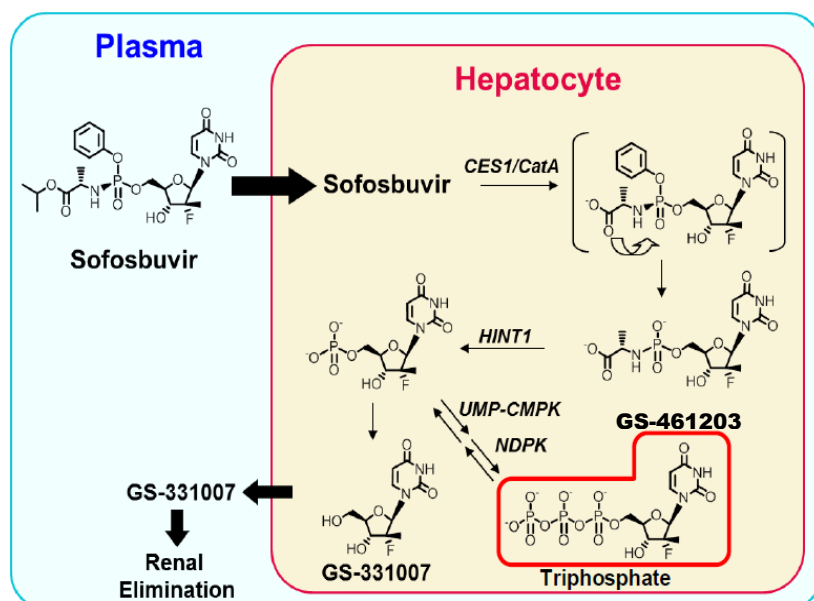


Figura 4. Representação esquemática da via de activação intrahepatocitária do pró-fármaco sofosbuvir. Adaptado de (Murakami et al., 2010).

foi ainda estabelecida. Por outro lado, a análise farmacocinética em pacientes na faixa dos 19 aos 75 anos não mostrou diferenças preponderantes na exposição quer ao SOF quer ao GS-331007 (Conteduca, et al., 2014).

8.2.3.1 Absorção

Após a administração do SOF, o fármaco atravessa o trato gastrointestinal intacto e é absorvido rapidamente apresentando um pico de concentração plasmática entre as 0,5 e as 2 horas pós administração, independente da dose. Por sua vez, o pico plasmático do GS-331007, o principal metabolito, é observado entre as 2 e as 4 horas pós-dose. Relativamente ao efeito dos alimentos, a administração concomitante do SOF com uma refeição rica em lípidos abrandou a taxa de absorção do SOF mas não alterou significativamente a extensão de absorção. No mesmo sentido, a exposição ao GS-331007 não é alterada pela presença de alimentos, portanto, o Sovaldi® pode ser administrado com ou sem alimentos (Mariño et al., 2014).

8.2.3.2. Distribuição

A ligação do SOF às proteínas plasmáticas ocorre numa extensão de 61 a 65%, enquanto a ligação do GS-331007 às mesmas se revela insignificante. Após uma dose única de 400mg de SOF, a razão entre a concentração no sangue e plasma é de aproximadamente 0.7, indicando uma distribuição predominante no plasma (Asselah, 2013).

8.2.3.3. Metabolização e Excreção

Estudos *in vitro* demonstraram que tanto o SOF como o GS-331007 são inexpressivamente metabolizados por citocromos P450 (CYP), flavina monooxigenase (FMO) e UDP- glucuroniltransferase (UGT).

Os resultados de estudos onde se administrou uma única dose de SOF marcado com o isótopo radioactivo carbono 14, indicam que mais de 80% da dose administrada atinge a corrente sanguínea e que a excreção renal é a principal via de eliminação (80%, dos quais 78% na forma de GS-331007), seguindo-se a excreção nas fezes (14%) e no ar expirado (3%) (Mariño et al., 2014).

8.2.5. Interações clinicamente relevantes

O SOF é substrato da glicoproteína P (Pgp), uma proteína transportadora que funciona como bomba de efluxo ATP-dependente e também do BCRP (breast câncer

resistance proteins), um transportador membranar de efluxo que origina resistência a múltiplos fármacos.

Tabela II. Interações medicamentosas potencialmente significativas.

Classe Farmacológica: Nome fármaco	Comentário clínico
Anticonvulsivantes: Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital Oxcarbazepina	A co-administração com SOF resulta em diminuição da concentração do mesmo, devido à indução potencial da Pgp, podendo resultar em redução do efeito terapêutico. Tal co-administração não é recomendada.
Antimicobacterianos: Rifampicina Rifapentina Rifabutina	Da co-administração do SOF com rifabutina ou rifapentina é esperada uma diminuição da concentração do SOF, devido à potencial indução da Pgp, podendo resultar em diminuição da eficácia terapêutica. O SOF não deve ser co-administrado com rifampicina, um potente indutor Pgp intestinal.
Suplementos à base de plantas: Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	O SOF não deve ser co-administrado com a Erva de São João, um potente indutor da Pgp intestinal.

Inibidores da Pgp e/ou podem ser co-administrados com o SOF porque aumentam a concentração do SOF sem aumentar as concentrações do GS-331007. Potencialmente crítica é a administração concomitante do SOF com substâncias que são potentes indutores da glicoproteína P intestinal (rifampicina e *Hypericum perforatum*) e que podem diminuir significativamente a concentração plasmática do SOF conduzindo à diminuição do efeito terapêutico. Apesar destas interações não terem sido estudadas nos humanos, o Sovaldi® não deve ser administrado com estes fármacos bem como outros conhecidos indutores da Pgp (Muir, 2014).

8.3. Eficácia

8.3.1. Programa de desenvolvimento clínico de fase II

Do programa de desenvolvimento do SOF fizeram parte 5 estudos base de fase II que incluíram um total de 711 pacientes e mais alguns estudos posteriores. Desta fase saíram premissas quanto à dose, duração e combinações de regimes de SOF e RBV com ou sem pegIFN. O estudo P7977-0221 comparou a eficácia do SOF 100, 200 e 400 miligramas em associação com pegIFN mais RBV. De acordo com os resultados deste, as doses terapêuticas

de 200 mg e 400 mg foram as seleccionadas para posterior avaliação. No estudo PROTON foi confirmada a maior eficácia dos 400 mg, traduzida por supressão viral mais pronunciada e menor taxa de falência terapêutica, sendo esta a dose escolhida para os ensaios de fase III.

Relativamente aos estudos de fase II em pacientes com os genótipos 2 e 3 do vírus fizeram parte doentes *naive* e não-cirróticos. Destes estudos, excluiu-se a possibilidade de utilizar o SOF em monoterapia pela menor eficácia (60% de RVS), sendo seleccionado o regime contendo SOF com RBV para prosseguir nos estudos fase III. Dos resultados pode também perceber-se que no G3, principalmente em doentes “*treatment-experienced*” obtém-se RVS mais baixos em comparação com o G2.

Por sua vez, nos genótipos 1, 4, 5 e 6, quatro estudos avaliaram a combinação e duração dos tratamentos. Concluiu-se que a adição do pegIFN ao SOF e RBV resultou em RVS mais elevada e reprodutível com taxas entre 90-95% enquanto os estudos com SOF, em combinação com RBV, resultou em RVS variáveis entre 47 e 84%. Uma limitação do SOF foi observada quando 10 doentes com VHC G1, não-responsivos a tratamento prévio com pegIFN + RBV, foram expostos a 12 semanas de SOF com RBV (Kowdley et al., 2013). Apesar da supressão total da virémia durante o tratamento, só 1 doente (10%) atingiu RVS. Doentes com o G1 previamente tratados (responsivos parciais ou responsivos nulos), intolerantes ou com contra-indicações não foram avaliados para terapêuticas com SOF nos estudos clínicos de fase III (Spach & Kim, n.d.).

8.3.2. Programa de desenvolvimento clínico de fase III

Da fase III do programa de desenvolvimento do SOVALDI® fizeram parte vários estudos num total de 1370 doentes com HCC, um estudo a nível Europeu do qual fizeram parte 419 doentes e dois estudos em doentes co-infectados VHC-VIH.

Tabela 3. Visão geral dos estudos de fase III indicando a população em que incidiu e o design do estudo.

Sofosbuvir: Resumo estudos-chave de fase III	
Doentes sem tratamento prévio	- NEUTRINO: GT 1, 4, 5, ou 6; Sofosbuvir + PEG + RBV (E.U.A.) - FISSION: GT 2 ou 3; Sofosbuvir + RBV vs. PEG + RBV (E.U.A., Austrália, Nova Zelândia, Itália, Suécia, Holanda)
Intolerantes ou que rejeitaram tratamento com pegIFN	- POSITRON: GT 2 ou 3; Sofosbuvir + RBV (E.U.A., Canada, Nova Zelândia)
Doentes previamente tratados	- FUSION: GT 2,3; Sofosbuvir + RBV for 12 ou 16 weeks; falha tratamento prévio (E.U.A., Canada, Nova Zelândia)
Doentes previamente tratados e sem tratamento prévio	- VALENCE: GT 2,3; Sofosbuvir + RBV for 12 ou 16 weeks; falha tratamento prévio. (Europa)
Doentes co-infectados pelo VIH: com e sem tratamento	- PHOTON-1: GT 1-3; Sofosbuvir + RBV - PHOTON-2: GT 1-4; Sofosbuvir + RBV (E.U.A. e Porto Rico)

O estudo Neutrino (figura 6.) foi um estudo multicêntrico, de protocolo aberto para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação SOF+pegIFN+RBV em doentes naive com genótipos 1, 4, 5 e 6. Destes, a maioria dos pacientes tinha genótipo 1a (69%), seguindo-se 20% de pacientes com G1b, 9 % com G4, seis pacientes com G6 e por último, um paciente G5. Como podemos observar, os subgenótipos demonstraram taxas de RVS elevadas ($\geq 80\%$), tendo a RVS geral o valor de 90%, superior aos valores históricos da terapia tripla. O genótipo 1, historicamente o mais difícil de tratar, obteve taxas de

RVS de 82% e 92% para os genótipos 1b e 1a, respectivamente. A presença de cirrose também faz diminuir o sucesso da terapêutica com 80% de RVS em doentes cirróticos contra 92% em não-cirróticos. A diminuição do tempo de exposição ao pegIFN, das tradicionais 24 e 48 semanas para 12 semanas, traduz-se numa diminuição dos efeitos adversos graves que tendencialmente aparecem numa fase mais tardia da terapêutica. Assim, a interrupção devido a efeitos adversos graves deu-se em apenas 5 doentes (2%) e os efeitos secundários mais frequentemente nomeados foram o cansaço (59%), cefaleias (36%), náuseas (34%) e *rash* cutâneo (18%). Como tal, pode concluir-se que as 12 semanas de tratamento com SOF+pegIFN+RBV têm eficácia substancial em doentes não previamente tratados de genótipo 1 e 4. Apesar dos excelentes resultados, alguma reserva tem que ser feita quanto aos genótipos 5 e 6 devido ao número extremamente reduzido de doentes incluídos no estudo (7 pacientes) (Lawitz et al., 2013).

Relativamente aos genótipos 2 e 3, vários foram os estudos de fase III realizados conjuntamente. O estudo Fission foi conduzido em 499 doentes G2 (28%) e G3 (72%) e comparou 12 semanas de tratamento com SOF+RBV ao tratamento com pegIFN+RBV. Se por um lado a RVS foi elevada para o G2 (97%) na terapêutica com SOF, no caso do G3 a RVS foi inferior com o SOF (56%)

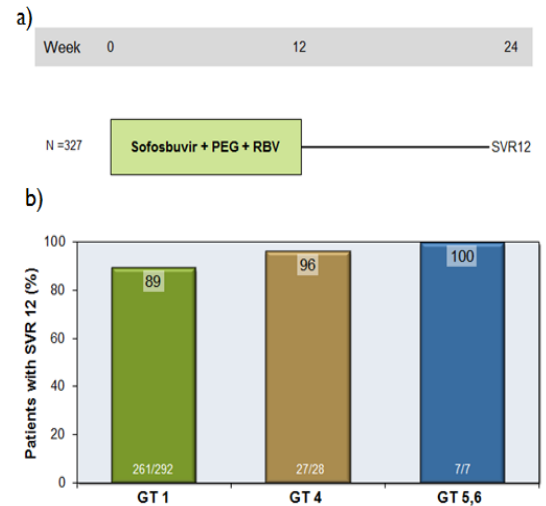


Figure 5. Design do estudo neutrino e percentagem de RVS entre os diferentes genótipos em estudo. Adaptado de (Lawitz et al., 2013).

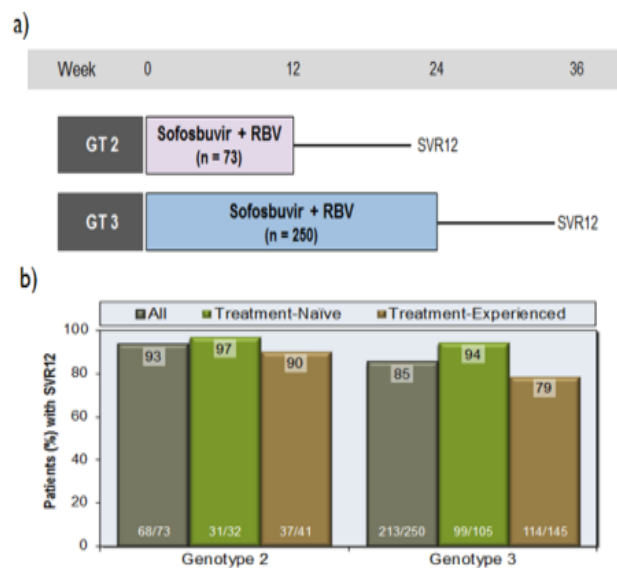


Figure 6. Design do estudo Valence e percentagem de RVS entre os genótipos em estudo e experiência ou não em tratamento. Adaptado de (Zeuzem et al., 2014).

comparativamente com o pegIFN+RBV (63%), confirmando mais uma vez a dificuldade acrescida em tratar estes doentes (Lawitz et al., 2013). No estudo *Valence* (figura 7.) participaram 419 doentes, com e sem tratamento prévio. O protocolo de estudo inicial consistia em 12 semanas de tratamento de com SOF+RBV versus placebo, mas o período de tratamento para os doentes G3 foi estendido para 24 semanas devido aos desafios que este genótipo demonstra. A resposta ao tratamento, nos doentes G2 foi muito positiva, tendo sido atingidas RVS de 97% nos doentes sem tratamento prévio, 90% nos doentes já expostos previamente a uma terapêutica e dentro destes 88% dos doentes com cirrose atingiram uma RVS. Quanto ao genótipo 3 resultados bastante encorajadores foram conseguidos neste estudo com uma RVS geral de 85%, dos quais 94% nos doentes sem terapêutica prévia, 79% nos previamente tratados. Já nos doentes com cirrose compensada os resultados são mais modestos com 60% dos pacientes a terem RVS com as 24 semanas de tratamento SOF+RBV. A adição do pegIFN ao SOF+RBV com duração de tratamento de 12 semanas, não produziu taxas de resposta virológica sustentada superiores ao SOF+RBV em estudos de fase II. Em conclusão, a terapia com SOF+RBV por 12 semanas em doentes com VHC G2 e por 24 semanas em doentes com VHC G3 resultou em altas taxas de RVS (Zeuzem et al., 2014).

Por último, nos ensaios clínicos PHOTON (figura 8.) foi avaliada a eficácia da combinação SOF+RBV em doentes co-infectados com o VHC genótipo 1, 2, 3 ou 4 e o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Foram acompanhados 274 doentes, a maioria dos quais G1 (41%), seguindo-se o G3 (39%), G4 (11%) e por ultimo G2 com 9% doentes. Só os doentes G2 que não receberam tratamento prévio receberam 12 semanas de SOF+RBV, enquanto todos os outros foram durante mais 12 semanas. As taxas de RVS obtidas foram muito semelhantes entre os genótipos estudados (84 a 89%) e mesmo entre doentes com e sem experiência de tratamento (Molina et al., 2014).

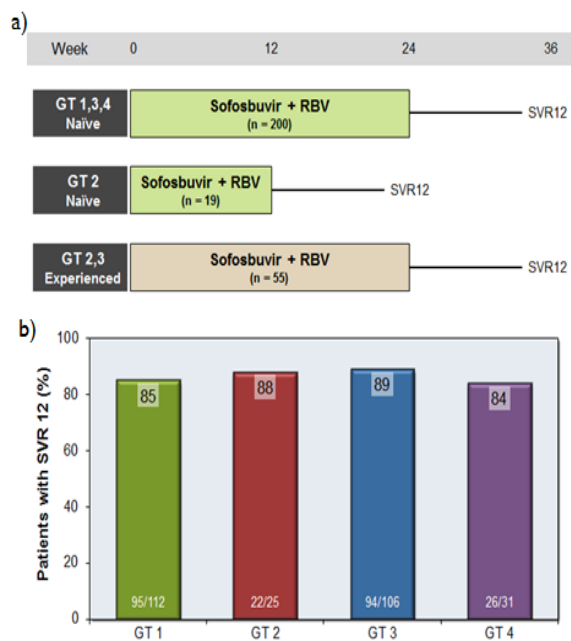


Figura 7. Design do estudo Photon e percentagem de RVS entre os genótipos em estudo. Adaptado de Molina et al., 2014.

8.4. Efeitos adversos e segurança

Os efeitos adversos reportados correspondem ao perfil de segurança esperado decorrente do tratamento com pegIFN e RBV com a mesma frequência e severidade de efeitos adversos esperados. Nenhum efeito adverso específico do SOF foi detectado.

Tabela IV. Reações adversas a medicamentos identificadas com SOF em associação com RBV ou com pegIFN e RBV.

Frequência	SOF + RBV	SOF + RBV + Peg-IFN
Infecções:		
Frequente:	Nasofaringite	
Afecções dermatológicas e do sistema linfático :		
Muito frequente:	Diminuição da hemoglobina	Diminuição da hemoglobina, anemia e neutropenia.
Frequente :	Anemia hemolítica	
Problemas metabólicos e de nutrição :		
Muito frequente :		Diminuição do apetite
Frequente :		Perda de peso
Perturbações do foro psiquiátrico :		
Muito frequente :	Insónia	Insónia
Frequente :	Depressão	Depressão, ansiedade, agitação
Doenças do sistema nervoso :		
Muito frequente :	Cefaleia	Tonturas, cefaleias.
Frequente :	Perturbação da atenção	Enxaqueca, alteração da memória, perturbação da atenção
Afecções oculares :		
Frequente :		Visão pouco nítida
Afecções respiratórias, torácicas e do mediastino :		
Muito frequente :		Dispneia, tosse
Frequente :	Dispneia, dispneia de esforço, tosse	Dispneia de esforço
Afecções gastro – intestinais :		
Muito frequente :		Diarreia, náusea e vômitos
Frequente :	Desconforto abdominal, obstipação	Diarreia, boca seca, refluxo gastroesofágico
Afecções hepatobiliares :		
Muito frequente :	Aumento da bilirrubina sérica	Aumento da bilirrubina sérica
Afecções da pele e do tecido subcutâneo :		
Muito frequente :		Rash, prurido
Frequente :	Alopecia, pele seca, prurido	Alopecia, pele seca
Afecções músculo - esqueléticas e sistémicas :		
Muito frequente :		Artralgias, mialgias
Frequente :	Artralgias, lombalgia, mialgias, espasmos musculares.	Lombalgias, espasmos musculares
Perturbações gerais e alterações no local de administração :		
Muito frequente :	Fadiga, irritabilidade	Arrepios, fadiga, sintomas do tipo gripal, irritabilidade, dor, febre
Frequente :	Febre	Dor no peito, astenia

(Frequente:> 1/100, <1/10; Muito frequente:> 10%)

8.4.1 Segurança em populações específicas de doentes

- **Mulheres em idade fértil:** Relativamente ao SOF, as mulheres em idade fértil e a amamentar foram excluídas de todos os ensaios realizados até à data. Por sua vez, a ribavirina é teratogénica e contra-indicada durante a gravidez. Cuidado extremo deve ser tomado para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e parceiras de doentes do sexo masculino, enquanto sob tratamento contendo RBV e por pelo menos seis meses além da interrupção do tratamento.
- **Insuficientes hepáticos:** Não é necessário ajuste de dose para doentes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. O perfil de segurança dos regimes contendo SOF em doentes com cirrose compensada foi semelhante ao dos doentes sem cirrose, com taxas similares de eventos adversos. Além disso, SOF + RBV foram bem tolerados em alguns doentes com carcinoma hepatocelular aguardando transplante hepático.
- **Insuficientes renais:** Não é necessário o ajuste de dose de SOF para doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Por outro lado, a segurança deste não foi avaliada em doentes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular $< 30\text{mL /min /1.73m}^2$) ou doença terminal requerendo hemodiálise.
- **Crianças:** Não há ainda resultados de segurança em doentes com menos de 18 anos.

8.5. Resistência ao Sofosbuvir

A alteração S282T no genoma é a mutação seleccionada *in vitro* que confere resistência do VHC ao SOF. Esta mutação confere nível de resistência baixo a médio, originando uma diminuição não significativa da susceptibilidade do vírus. A sua capacidade replicativa está significativamente diminuída comparativamente com a estirpe selvagem.

Esta mutação foi detectada num dos quatro doentes que sofreram recidiva após 12 semanas de monoterapia com SOF. Antes do tratamento a mutação não estava presente em nenhum dos doentes. Por outro lado, nenhuma mutação associada a resistência ao SOF foi detectada em doentes que apresentaram recidivas após tratamento de SOF com RBV ou um segundo agente antiviral directo (Schneider & Sarrazin, 2014).

Em geral, o SOF exhibe baixo potencial para o aparecimento de resistência virológica. Em primeiro lugar, a capacidade replicativa da variante S282T está significativamente diminuída uma vez que esta mutação no centro activo da RNA-polimerase RNA-dependente reduz a capacidade de replicação em cerca de 90% comparativamente com os replicons

virais selvagens. Em segundo lugar, o SOF induz níveis indetectáveis de virémia em quase todos os doentes dentro das primeiras 4 semanas de tratamento. Tal supressão viral nos estágios iniciais de tratamento limita o tempo para a selecção de variantes resistentes (Mariño et al., 2014).

9. Novos agentes antivirais directos

Novas opções terapêuticas estão a surgir rapidamente para um tratamento eficaz e seguro do VHC. As mais recentes inovações no tratamento da HCC antecipam um novo “*standard of care*” com o uso de combinações de agentes antivirais directos em regimes sem pegIFN. Um grande número de ensaios clínicos têm sido realizados para demonstrar a eficácia destas novas terapêuticas, muitas das quais já submeteram às autoridades competentes os *dossiers* de aprovação. Assim, muito em breve poderão juntar-se ao sofosbuvir em regimes com elevadas taxas de cura e tolerância comparativamente aos regimes com pegIFN.

➤ SIMEPREVIR: O simeprevir, de nome comercial Olysio®, é um inibidor da protease (IP) viral NS3/A4, tal como o boceprevir e telaprevir mas pertencendo a uma classe diferente (composto macrocíclico) e com forma diferente de ligação à enzima alvo. É assim considerado um IP de segunda geração devido a uma maior afinidade e especificidade na ligação à NS3/4A comparado com os IP’s de primeira geração. O simeprevir (cápsula de 150mg) está indicado, em combinação com pegIFN+RBV no tratamento da infecção pelo VHC G1 e doença hepática compensada, incluindo doentes cirróticos com ou sem tratamento prévio. Nos doentes subgenótipo 1a, a presença de polimorfismo basal nos genes codificadores da NS3/4A, origina a mutação Q80K que está associada com uma diminuição significativa da RVS12. Assim, quando considerada a tripla terapia SMV+pegIFN+RBV, um rastreio prévio para a ocorrência desta mutação tem que ser realizado. Os efeitos adversos mais comuns são o aparecimento de rash (incluindo fotosensibilidade com alguma gravidade), prurido generalizado e náuseas. A associação do SMV+SOF (com ou sem RBV) foi estudada em ensaios clínicos de fase IIa (figura 9.), em doentes com e sem experiência de tratamento, com variados scores de fibrose (25% de F4)

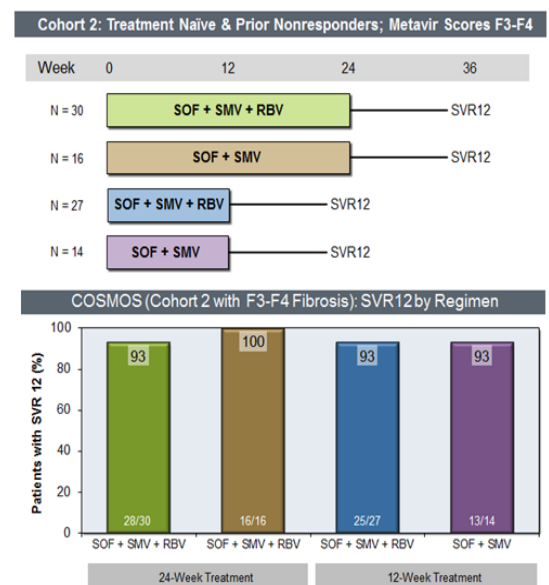


Figura 8. Design do estudo Cosmos percentagem de RVS12. Adaptado de (Lawitz et al., 28AD).

e com percentagem significativa da mutação Q80K (45%). Apesar do número reduzido de doentes (167 indivíduos) as taxas de RVS12 mostram resultados muito bons para este regime, apesar da presença marcada de factores desfavoráveis ao sucesso da mesma (Lawitz et al., 28AD).

➤ **DACLATASVIR:** Com o nome comercial de Daklinza®, o daclatasvir (DCV) é um fármaco que inibe a proteína não estrutural NS5A. É geralmente bem tolerado, sendo os efeitos adversos mais frequentes a fadiga, náusea e cefaleias. O daclatasvir é substrato da CYP3A4 e substrato e inibidor da Pgp. As recomendações em doentes co-infectados com VIH ditam um ajuste de dose para 30 mg em caso de toma de atazanavir/ritonavir e ajuste para 90 mg quando tomado concomitantemente com o efavirenz, não se sabendo de momento que ajustes fazer com outros anti-retrovirais. A associação do DCV e SOF (com ou sem RBV) foi estudada em ensaio clínico de fase IIa, em 211 doentes com genótipos 1, 2 ou 3, expostos ou não a tratamento prévio. Os resultados mostram elevadas taxas de cura (entre os 86 e 100%) mesmo nos doentes sem resposta anterior a terapêutica com BOC e TPV.

➤ **LEDIPASVIR-SOF,** combinação de dose fixa: O ledipasvir (LDV) é um potente inibidor da NS5A, proteína que desempenha papel fulcral na replicação e montagem viral. O mecanismo de acção exacto dos inibidores da NS5A ainda não é completamente compreendido. Nesta combinação, à acção antiviral directa do SOF é adicionada a acção sinérgica do LDV. O dossier de submissão às autoridades competentes refere como indicação terapêutica o tratamento da HCC genótipo I com duração de 8 ou 12 semanas dependendo de exposição prévia a outro tratamento e da presença ou ausência de cirrose. Os dados clínicos disponíveis demonstram

que a combinação é bem tolerada e o perfil de interacções clinicamente relevantes será o mesmo do SOF uma vez que o LDV sofre metabolização mínima. Relativamente ao programa de desenvolvimento clínico do SOF+LDV, foram realizados 3 estudos de fase III: ION-1, ION-2 e ION-3. No estudo ION-2 (figura 10.) foi comparada a eficácia do SOF+LDV, com ou sem RBV durante 12 ou 24 semanas. Participaram no estudo doentes GI

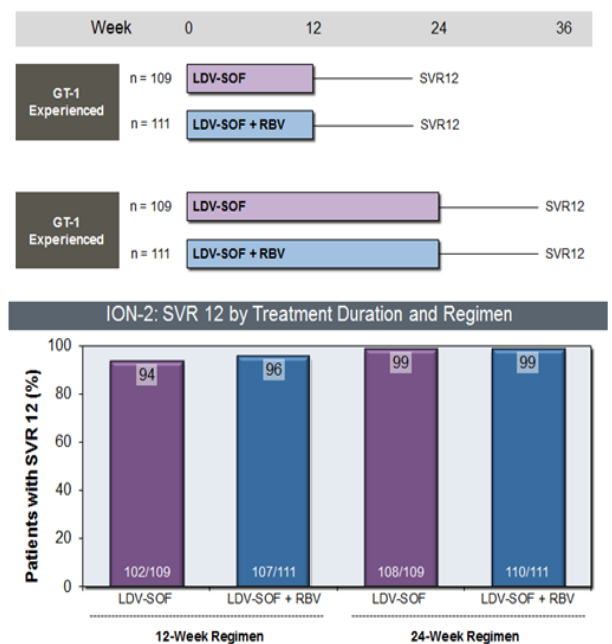


Figura 9. Design do estudo Ion-2 e percentagem de RVS12. Adaptado de (Afdhal et al., 2014)

com experiência em tratamento (45% dos quais não-responsivos) existindo entre estes 20% de cirróticos. Esta é uma população considerada historicamente como “*difficult-to-treat*” e até agora com poucas opções terapêuticas. Como se pode observar pela figura 10. a RVS12 oscila entre 94 e 99% sendo esta uma combinação que certamente receberá a aprovação das diversas autoridades regulamentares (Afdhal et al., 2014).

10. Recomendações actuais no tratamento da HCC por genótipo.

Em Abril de 2014 a EASL, associação europeia para o estudo do fígado, divulgou as mais recentes *guidelines* das diversas opções de tratamento para os vários genótipos. Nas recomendações estão já incluídos os novos fármacos que crê-se, terão aprovação pela EMA até ao final do ano de 2014. O aparecimento em 2011 dos esquemas de tripla terapia (BOC ou TPV) permitiu alcançar RVS's superiores à dupla terapia pegIFN+RBV. No entanto, o perfil de efeitos adversos das combinações triplas é muito desfavorável, o curso da terapia é longo e os custos por RVS em doentes com doença hepática avançada são tais que segundo a EASL, idealmente, deve deixar-se de parte a utilização destes em doentes com genótipo I, até que outras opções mais eficazes e mais bem toleradas estejam disponíveis (EASL, 2014). Em anexo encontra-se o documento com as recomendações de tratamento para os vários genótipos.

11. Conclusão

A aprovação do Sovaldi® constitui um enorme progresso relativamente ao tratamento da infecção pelo VHC. Pela primeira vez, a medicina dispõe de uma arma terapêutica que abrange todos os genótipos e mostra resposta antiviral forte na maioria dos doentes tratados. O excelente perfil de segurança e a inexistência de interações farmacológicas que possam comprometer a terapêutica permitirá, idealmente, o uso do fármaco numa escala alargada de doentes incluindo nas situações mais difíceis de tratar como co-infecções, cirrose hepática, presença de carcinoma hepatocelular e doentes em lista de espera para transplante hepático.

Com a expectável aprovação de mais antivirais de acção directa num curto período de tempo, será previsível que as terapêuticas de 12 semanas à base de SOF, livres de pegIFN, poderão tornar-se o pilar do tratamento do VHC. Dependendo de factores intrínsecos do

hospedeiro (experiência previa em tratamento e cirrose) e virais (genótipo) um segundo AAD é escolhido e pode também ser justificável a adição da RBV.

Os tempos são de enorme avanço científico nas terapias para o tratamento da HCC mas apesar disso, em muitos países esse avanço pode ainda demorar algum tempo a chegar devido ao custo extremamente elevado do Sovaldi®. A esta data, o custo de cada comprimido excede os 600 euros, variando o custo total de 12 semanas de tratamento entre os 50.000 e os 56.000 euros, dependendo do país. Estes valores exorbitantes são um impedimento para a grande maioria dos países o poderem adquirir. O problema do custo tem um impacto ainda maior uma vez que a maioria das pessoas infectadas vive em regiões extremamente carenciadas e subdesenvolvidas.

O Sovaldi® é um medicamento controlado, de prescrição e dispensa exclusivamente hospitalar, tendo o farmacêutico um papel fundamental no circuito de utilização deste. Tendo em conta o preceituado no acto farmacêutico, este profissional é responsável pela verificação, acompanhamento e vigilância na utilização do medicamento. Assim, em relação ao Sovaldi®, o farmacêutico deve ter um papel activo quer a montante quer a jusante da dispensa. A montante, o farmacêutico é responsável pela revisão da prescrição, ou seja, se o doente se enquadra nas indicações definidas de prescrição. A jusante, é responsável por prestar esclarecimento de todos os aspectos relevantes do tratamento como a possibilidade de efeitos secundários e como agir se tal acontecer (em anexo, a ficha de informação sobre o Sovaldi® para os pacientes, elaborada por mim durante o estágio no serviço farmacêutico do hospital Bichat – Claude Bernard, em Paris). Sendo este um medicamento novo, deve exercer um papel activo ao nível da farmacovigilância bem como na avaliação da real eficácia deste tratamento.

No panorama nacional de tratamento da HCC permanecerão para a maioria dos infectados o tratamento com pegIFN, RBV e os AAD's, BOC e TPV, apesar da inferior eficácia e segurança. Resta aguardar que haja entendimento entre governos, autoridades internacionais e a indústria farmacêutica de modo a tornar a terapia acessível, pelo menos aos doentes em maior urgência clínica.

12 – Bibliografia

- Afdhal, N., Reddy, K. R., Nelson, D. R., Lawitz, E., Gordon, S. C., Schiff, E., ... Kwo, P. (2014). Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*, 370(16), 1483–1493. doi:10.1056/NEJMoa1316366
- Anjo, J., Café, A., Carvalho, A., Doroana, M., Fraga, J., Gíria, J., & Marinho, R. (2014). O impacto da hepatite C em Portugal, *Jornal Português de Gastroenterologia* 21(2), 44–54.
- Asselah, T. (2013). Sofosbuvir-based interferon-free therapy for patients with HCV infection. *Journal of Hepatology*, 59(6), 1342–5. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.023
- Bataller, R., & Brenner, D. A. (2005). Liver fibrosis. *Science in medicine* 115(2). doi:10.1172/JCI200524282.The
- Cada, D. J., Cong, J., & Baker, D. E. (2014). Sofosbuvir. *Hospital Pharmacy*, 49(5), 466–78. doi:10.1310/hpj4905-466
- Chan, J. (2014). Hepatitis C. *Disease-a-Month : DM*, 60(5), 201–12. doi:10.1016/j.disamonth.2014.04.002
- Conteduca, V., Sansonno, D., Russi, S., Pavone, F., & Dammacco, F. (2014). Therapy of chronic hepatitis C virus infection in the era of direct-acting and host-targeting antiviral agents. *The Journal of Infection*, 68(1), 1–20. doi:10.1016/j.jinf.2013.08.019
- Doyle, J. S., Aspinall, E., Liew, D., Thompson, A. J., & Hellard, M. E. (2013). Current and emerging antiviral treatments for hepatitis C infection. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(4), 931–43. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04419.x
- Dugum, M., & O'Shea, R. (2014). Hepatitis C virus: here comes all-oral treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 81(3), 159–72. doi:10.3949/ccjm.81a.13155
- European Association for the Study of the Liver (2014). Recommendations on treatment of Hepatitis C. [Consultado em 4 de Agosto de 2014] Disponível em: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014
- For, G., Screening, T. H. E., Of, C., & With, P. (2014). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection, (April).
- Fried, M. W. (2002). Side Effects of Therapy of Hepatitis C and Their Management, 237–244. doi:10.1053/jhep.2002.36810
- Gish, R. G. (2006). Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(1), 8–13. doi:10.1093/jac/dki405
- Hoofnagle, J. H., & Seeff, L. B. (2006). Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C, 2444–2451.

- Irshad, M., Mankotia, D., Irshad, K. (2013). An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 19(44): 7896-7909.
- Ke, P.-Y., & Chen, S. S.-L. (2012). *Hepatitis C virus and cellular stress response: implications to molecular pathogenesis of liver diseases*. *Viruses* (Vol. 4, pp. 2251–90). doi:10.3390/v4102251
- Kim, C. W., & Chang, K.-M. (2013). Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clinical and Molecular Hepatology*, 19(1), 17–25. doi:10.3350/cmh.2013.19.1.17
- Laguno, M., Murillas, J., Blanco, J. L., Martínez, E., Miquel, R., Sánchez-Tapias, J. M., ... Mallolas, J. (2004). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS (London, England)*, 18(13), F27–36.
- Lange, C. M., Jacobson, I. M., Rice, C. M., & Zeuzem, S. (2014). Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Molecular Medicine*, 6(1), 4–15. doi:10.1002/emmm.201303131
- Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., Rodriguez-Torres, M., Hassanein, T., Gordon, S. C., Gane, E. J. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*, 368(20), 1878–87. doi:10.1056/NEJMoa1214853
- Lawitz, E., Sulkowski, M. S., Ghalib, R., Rodriguez-Torres, M., Younossi, Z. M., Corregidor, A., Jacobson, I. M. (28AD). 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. *The Lancet*. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614610369>
- Manns, M. P., Wedemeyer, H., & Cornberg, M. (2006). TREATING VIRAL HEPATITIS C : EFFICACY , SIDE EFFECTS , AND COMPLICATIONS. doi:10.1136/gut.2005.076646
- Mariño, Z., Bömmel, F. Van, Forns, X., & Berg, T. (2014). New Concepts of Sofosbuvir-Based Treatment Regimens in Patients With Hepatitis C Pharmacology of Sofosbuvir, 63(2), 207–215.
- Massard, J., Ratziu, V., Thabut, D., Moussalli, J., Lebray, P., Benhamou, Y., & Poynard, T. (2006). Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 44(1 Suppl), S19–24. doi:10.1016/j.jhep.2005.11.009
- Muir, A. J. (2014). The rapid evolution of treatment strategies for hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*, 109(5), 628–35; quiz 636. doi:10.1038/ajg.2014.66
- Murakami, E., Tolstykh, T., Bao, H., Niu, C., Steuer, H. M. M., Bao, D., ... Furman, P. a. (2010). Mechanism of activation of PSI-7851 and its diastereoisomer PSI-7977. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(45), 34337–47. doi:10.1074/jbc.M110.161802
- Scheel, T., & Rice, C. (2013) Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature Medicine*. 19(7): 837-849

- Schneider, M. D., & Sarrazin, C. (2014). Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Research*, *105*, 64–71. doi:10.1016/j.antiviral.2014.02.011
- Spach, D., & Kim, N. H. (2014). Sofosbuvirmaster. University of Washington's. [Consultado em 20 de Agosto de 2014] Disponível em <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/sofosbuvir-drug>
- Wendt, A., Adhoue, X., Castellani, P., Oules, V., Ansaldi, C., Benali, S., & Bourlière, M. (2014). Chronic hepatitis C: future treatment. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, *6*, 1–17. doi:10.2147/CPAA.S30338
- World Health Organization, 2014. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. [Consultado em 5 de Agosto 2014] Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>
- Zeuzem, S., Dusheiko, G. M., Salupere, R., Mangia, A., Flisiak, R., Hyland, R. H., Esteban, R. (2014). Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *New England Journal of Medicine*, *370*(21), 1993–2001. doi:10.1056/NEJMoa1316145

ANEXOS

Tratamento da infecção por VHC genótipo 2 (EASL,2014)

Opção 1 - Esquema recomendado para doentes com VHC genótipo 2

- Associação de **Sofosbuvir** (400 mg) mais **RBV** com base no peso corporal (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) durante 12 semanas.
- Esta combinação deve ser prolongada para 16 ou 20 semanas em doentes com cirrose, especialmente se forem experientes em tratamento.

Opção 2 - Esquema alternativo para doentes com VHC genótipo 2

- Associação de **pegIFN** semanalmente + **RBV** diária com base no peso (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) e **sofosbuvir** (400 mg) diariamente como alternativa possível em doentes cirróticos e com experiência em tratamento.

Tratamento da infecção por VHC genótipo 1 (EASL,2014)

Opção 1 - Esquema recomendado para doentes naive com VHC G 1 elegíveis para tomar pegIFN

- Associação de **pegIFN** semanalmente + **RBV** diária com base no peso (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) e **sofosbuvir** (400 mg) diariamente, por 12 semanas.

Opção 2 - Regime alternativo para doentes naive com VHC G1 elegíveis para tomar pegIFN

- Associação de **simeprevir** (150 mg) diariamente por 12 semanas e **RBV** com base no peso corporal (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) mais **pegIFN** por 24 semanas.
- Combinação não recomendada a doentes G 1a que apresentem a mutação antes do início do tratamento.
- Os níveis de RNA viral devem ser monitorizados e a terapêutica deve ser interrompida se os níveis deste forem ≥25 U.I./mL nas semanas 4, 12 e 24.

Opção 3 - Regime recomendado para tratamento de doentes G1 não-elegíveis para receber pegIFN

- Associação de **Sofosbuvir** (400 mg) mais **Simeprevir** (150 mg) diariamente por um período de 12 semanas.
- A adição diária de **RBV** com base na massa corporal (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) deve ser considerada em doentes com factores de predisposição a fraca resposta à terapia anti-VHC, que não responderam a terapia prévia e/ou em doentes com cirrose hepática.

Opção 4 - Regime alternativo para tratamento de doentes GI não-elegíveis para receber pegIFN

- Associação de **Sofosbuvir** (400 mg) mais **RBV** com base no peso corporal (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente).
- Esta combinação deve ser proposta exclusivamente quando nenhum outro regime sem pegIFN estiver disponível. Este regime demonstra-se menos eficaz que a opção 3, particularmente entre os doentes cirróticos.

Opção 5 - Regime alternativo para tratamento de doentes GI não-elegíveis para receber pegIFN

- Associação diária de **Sofosbuvir** (400 mg) mais **Daclatasvir** (60 mg) durante 12 semanas em doentes naive ou 24 semanas em doentes com experiência em tratamento, incluindo aqueles que não obtiveram cura com a tripla terapia de pegIFN, RBV e BOC/TPV.
- A adição diária de **RBV** com base na massa corporal (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) deve ser considerada em doentes com factores de predisposição a fraca resposta à terapia anti-VHC, que não responderam a terapia prévia e/ou em doentes com cirrose hepática.

Tratamento da infecção por VHC genótipo 3 (EASL,2014)

Opção 1 - Esquema recomendado para doentes com VHC genótipo 3

- Associação diária de **Sofosbuvir** (400 mg) mais **RBV** com base no peso corporal (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) durante 24 semanas.
- Esta terapêutica tem resultados aquém dos ideais em doentes previamente tratados e com cirrose, devendo para estes ser proposta uma outra alternativa terapêutica.

Opção 2 - Esquema alternativo para doentes com VHC genótipo 3, elegíveis para tomar pegIFN

- Associação de **pegIFN** semanalmente + **RBV** diária com base no peso (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) e **sofosbuvir** (400 mg) diariamente como alternativa possível em doentes cirróticos e com experiência em tratamento.

Opção 3 - Esquema alternativo para doentes com VHC genótipo 3

- Associação diária de **Sofosbuvir** (400 mg) com **Daclatasvir** (60mg) durante 12 semanas em pacientes naive ou 24 semanas em doentes com experiência em tratamento.
- A adição diária de **RBV** com base na massa corporal (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) deve ser considerada em doentes com factores de predisposição a fraca resposta à terapia anti-VHC, que não responderam a terapia prévia e/ou em doentes com cirrose hepática.

Tratamento da infecção por VHC genótipo 4 (EASL,2014)

As opções de tratamento recomendadas para o G4 são as mesmas que as opções nomeadas para o genótipo I. Nas circunstâncias em que nenhuma destas opções se encontra disponível, a combinação tripla de pegIFN + RBV + BOC/TPV continua a ser aceitável.

Tratamento da infecção por VHC genótipo 5 e 6 (EASL,2014)

Opção 1 - Esquema recomendado para doentes VHC genótipo 5 e 6, elegíveis para tomar pegIFN

- Associação de **pegIFN** semanalmente + **RBV** diária com base no peso (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) e **sofosbuvir** (400 mg) diariamente, por 12 semanas.

Opção 2 - Esquema recomendado para doentes VHC genótipo 5 e 6, não-elegíveis para tomar pegIFN

- Associação diária de **Sofosbuvir** (400 mg) mais **RBV** com base no peso corporal (1000 ou 1200 mg em doentes <75kg ou ≥ 75kg, respectivamente) durante 24 semanas.