

# GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR NO TRATAMENTO DA HEPATITE C (GENÓTIPOS 1, 2 OU 4) EM DOENTES PORTUGUESES SEM CIRROSE

Silva MJ<sup>1</sup>, Ferreira P<sup>2</sup>, Tavares AP<sup>3</sup>, Andrade P<sup>4</sup>, Velez J<sup>5</sup>, Macedo G<sup>4</sup>, Mendez J<sup>3</sup>, Marinho R<sup>2</sup>, Bissau J<sup>6</sup>, Pedro S<sup>6</sup>, Calinas F<sup>1</sup>

1. Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital Santo António dos Capuchos, Lisboa; 2. Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Santa Maria, Lisboa; 3. Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto; 4. Centro Hospitalar São João, Porto; 5. Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro; 6. AbbVie, Departamento Médico, Lisboa

## INTRODUÇÃO E OBJETIVO

- O regime que combina os dois anti-víricos de ação direta glecaprevir/pibrentasvir (G/P) apresentou taxas de RVS elevadas (98%) nos ensaios de registo e encontra-se aprovado para o tratamento de doentes infetados pelo vírus da hepatite C, genótipos GT1-6, sem cirrose ou com cirrose compensada.<sup>1</sup>
- Atualmente, existem poucas publicações sobre dados de ensaios clínicos no tratamento da hepatite C em doentes portugueses.
- O objetivo desta análise foi avaliar a segurança e eficácia do tratamento durante 8 ou 12 semanas com glecaprevir/pibrentasvir (G/P) em doentes portugueses sem cirrose infetados pelo vírus da hepatite C (VHC) (genótipos 1, 2 ou 4) e que foram incluídos nos ensaios de registo do G/P.

## MÉTODOS

Ensaios clínicos internacionais e multicêntricos:

- ENDURANCE-1<sup>2</sup>
- ENDURANCE-2<sup>3</sup>
- ENDURANCE 4<sup>3</sup>

Dados extraídos:

Segurança e eficácia do G/P (300mg/120 mg) em toma única diária, 8 ou 12 semanas, sem ribavirina, nos doentes Portugueses

Análise integrada da resposta virológica sustentada à semana 12 pós-tratamento (RVS12)

### Principais critérios de elegibilidade

- Sem cirrose (de acordo com biópsia, Fibrotest® [*score* ≤ 0,48] /APRI [*score* < 1] ou Fibroscan® [*score* < 12,5 KPa])
- Naïve ou com tratamento prévio da infeção por VHC<sup>a</sup>
- AgHBs e/ou AcVIH negativos
- Permitida utilização de drogas desde que não colocasse em causa o cumprimento do protocolo (de acordo com avaliação do investigador)

<sup>a</sup>tratamento prévio com PEG IFN ± RBV ou SOF + RBV ± PEG IFN

## RESULTADOS

### Características basais

Tabela 1: Características sociodemográficas

Característica	Doentes com G/P 8 semanas n=11	Doentes com G/P 12 semanas n=25	Total N=36
<b>Sexo, n (%)</b>			
Masculino	6 (54,5)	15 (60,0)	21 (58,3)
<b>Idade (anos)</b>			
Média ± DP	51,1 ± 9,1	52,5 ± 8,3	52,1 ± 8,4
<b>IMC (kg/m²)</b>			
Média ± DP	27,5 ± 5,5	24,5 ± 3,5	25,4 ± 4,4
<b>Raça, n (%)</b>			
Caucasiano	11 (100,0)	24 (96,0)	35 (97,2)
<b>Histórico de consumo, n (%)</b>			
Uso de drogas injetáveis	5 (45,0)	18 (72,0)	23 (63,9)

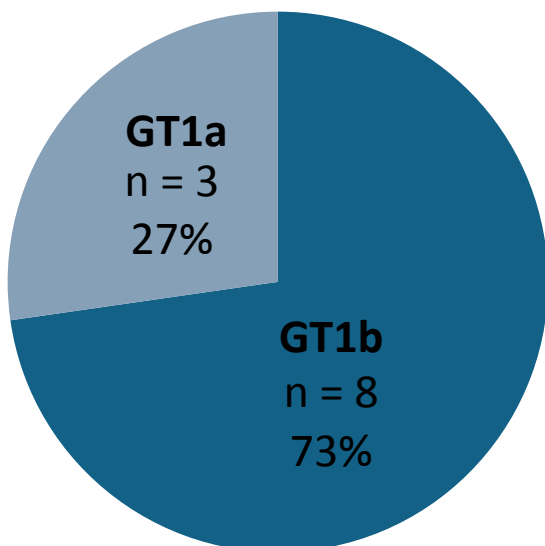
Notas: DP: Desvio Padrão; G/P: glecaprevir/pibrentasvir; IMC: Índice de Massa Corporal

Tabela 2: Características clínicas

Característica	Doentes com G/P 8 semanas n=11	Doentes com G/P 12 semanas n=25	Total N=36
<b>Nível de ARN-VHC basal, (log10 IU/ml)</b>			
<6 000 000	9 (81,8)	24 (96,0)	33 (91,7)
≥6 000 000	2 (18,2)	1 (4,0)	3 (8,3)
<b>Tratamento da infeção por VHC, n (%)</b>			
Naïve	5 (45,5)	17 (68,0)	22 (61,1)
Experiência prévia	6 (54,5)	8 (32,0)	14 (38,9)
<b>TFGe (ml/min/1,73m²), n (%)</b>			
60 – 90	5 (45,5)	11 (44,0)	16 (44,4)
≥ 90	6 (54,5)	14 (56,0)	20 (55,6)
<b>História médica mais comum, n (%)</b>			
Perturbações neuropsiquiátricas	(a)	(a)	18 (50,0)

Notas: ARN: ácido ribonucleico; DP: Desvio Padrão; G/P: glecaprevir/pibrentasvir; GT: genótipo; IFN: interferão; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada. (a) informação por subgrupo não disponível

#### Doentes com G/P 8 semanas



#### Doentes com G/P 12 semanas

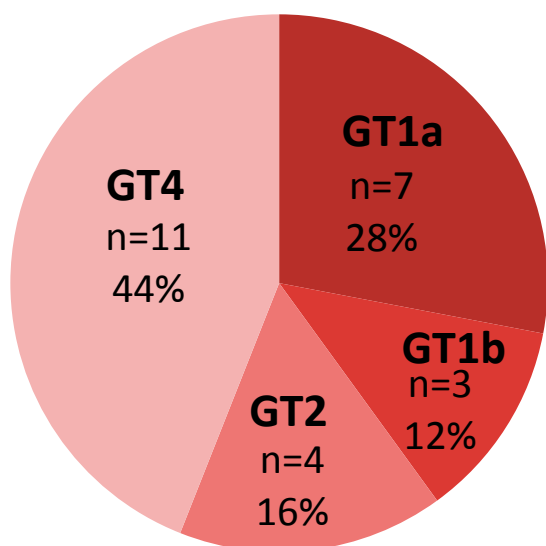
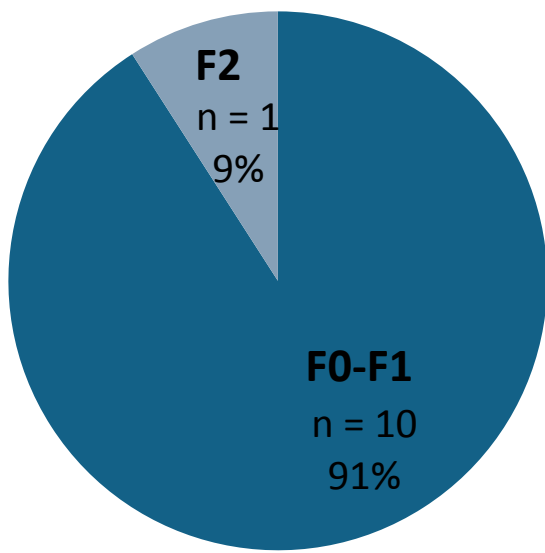


Figura 1: Distribuição de genótipos do VHC por duração de tratamento

#### Doentes com G/P 8 semanas



#### Doentes com G/P 12 semanas

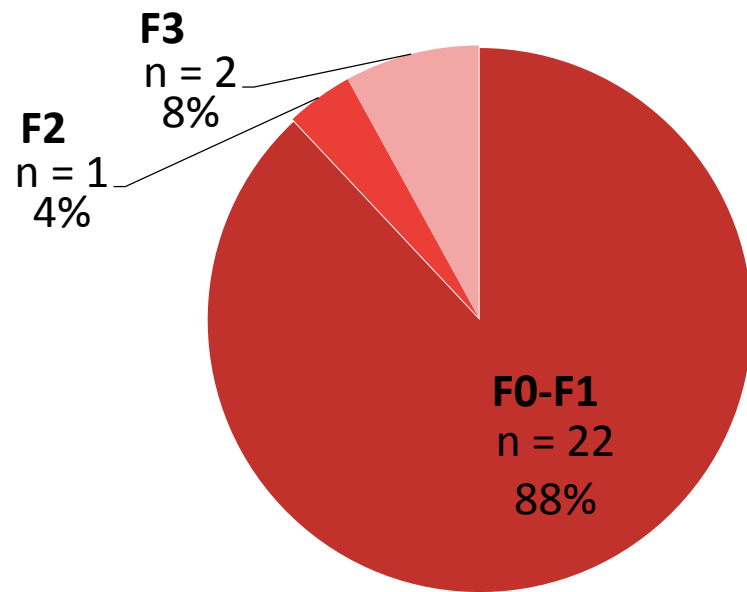


Figura 2: Distribuição de estadio de fibrose basal por duração de tratamento.

### Eficácia

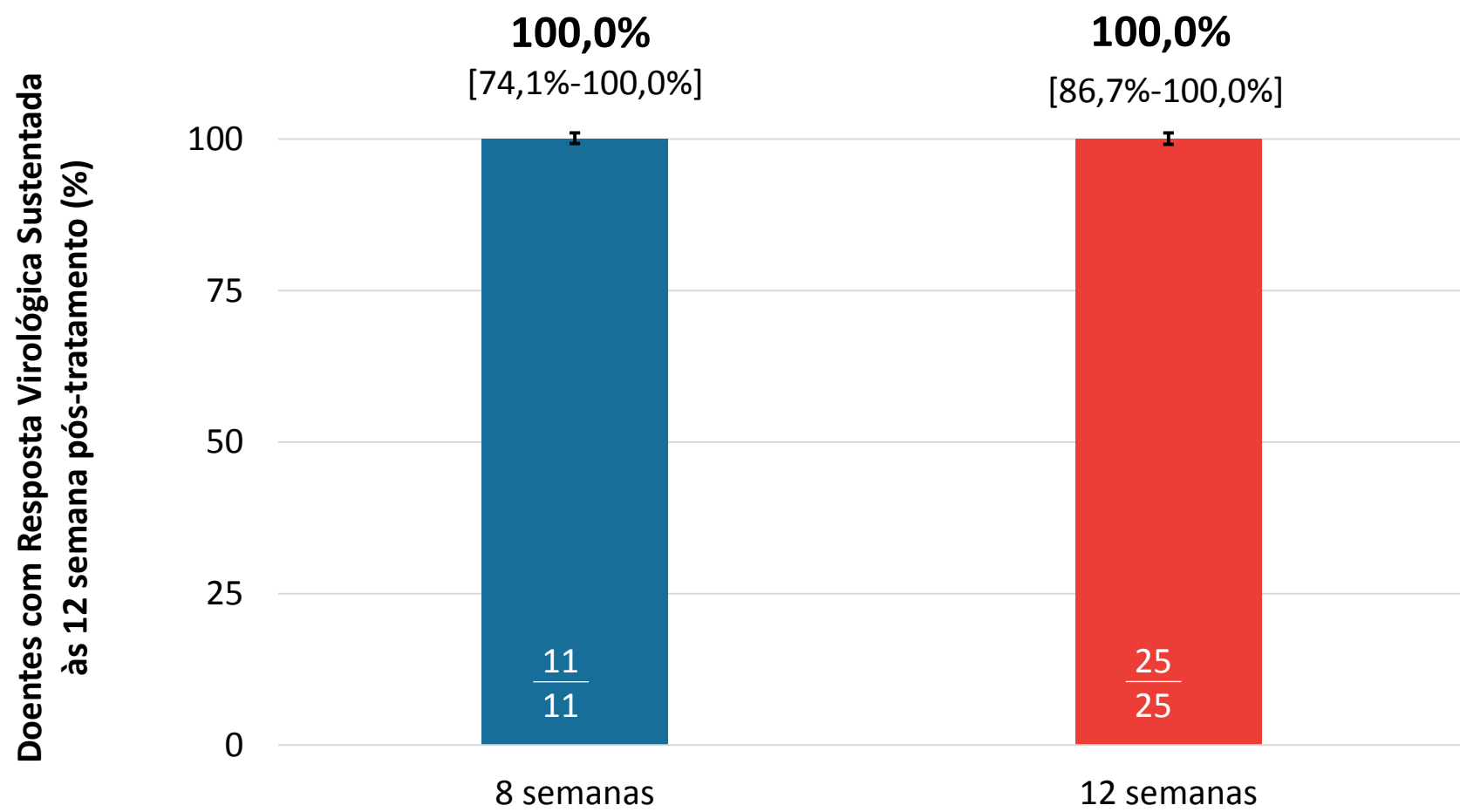


Figura 3: RVS12 após 8 e 12 semanas de tratamento com G/P (análise ITT)

100% (90,4% – 100%) de eficácia, após 8 ou 12 semanas de tratamento com G/P (N=36), independentemente de genótipo, carga viral, experiência terapêutica prévia e comorbilidades.

### Segurança

Vinte e dois doentes (61,1%) apresentaram eventos adversos (EAs), todos de grau ≤ 2, sendo que apenas 9 destes EAs tinham uma possibilidade razoável de estar relacionados com os antivíricos de ação direta.

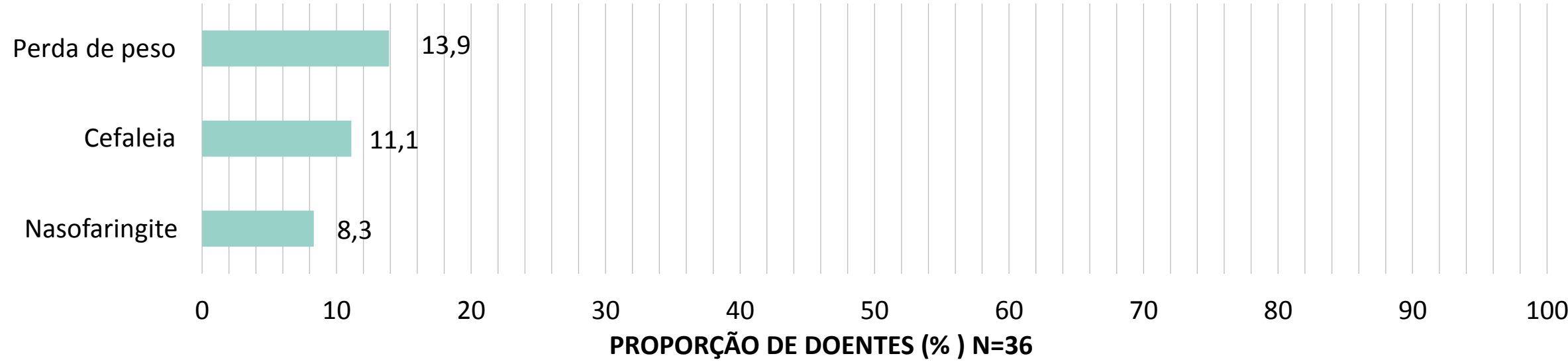


Figura 3: Incidência dos eventos adversos mais comuns

- Não se registou qualquer alteração analítica de Grau 4 na visita basal ou durante o período de estudo e nenhum doente apresentou elevação da ALT e/ou AST durante o tratamento

Todos os doentes com elevação basal da ALT (n=24) e/ou AST (n=14) apresentaram normalização das transaminases no final do tratamento.

## DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

- Os resultados da análise incluindo apenas os doentes Portugueses (N=36) foram consistentes com os resultados da análise global (N=2041)<sup>3</sup>
- Estes resultados contribuíram para fundamentar a aprovação da administração de glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas no tratamento da infeção por VHC (GT 1-6) em doentes naïve e sem cirrose<sup>3,4</sup>
- O tratamento com G/P demonstrou ser muito bem tolerado, tendo a RVS12 sido atingida por todos os doentes Portugueses, independentemente das suas características basais.

## REFERÊNCIAS

- Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week Glecaprevir/Pibrentasvir: Integrated Analysis of HCV Genotype 1-6 Patients Without Cirrhosis. J Hepatol. 2018;
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. N Engl J Med. 2018;378(4):354-69.;
- Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018;16(3):417-26.;
- Summary of Product Characteristics for Glecaprevir/Pibrentasvir (2018)

#### Agradecimentos:

O desenho, condução dos estudos, análise e apoio financeiro foi fornecido pela AbbVie. A AbbVie participou na interpretação dos dados, revisão e aprovação da publicação. Ao Professor Rui Sarmento e Castro (Centro Hospitalar Porto) pela sua contribuição como investigador neste estudo.

#### Conflitos de interesse:

M. J. Silva: Participação em ensaios clínicos, advisory boards, orador para a AbbVie e Participação como orador para a Gilead e MSD. J. Velez: Advisory Boards e/ou palestras para MSD, Gilead, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Viiv, Roche. R.T. Marinho: Participação como orador e em advisory boards para Gilead, Bayer, MSD, AbbVie. F. Calinas: Advisory boards e palestras para MSD, Gilead e AbbVie. A.P. Tavares: Participação em ensaios clínicos/advisory boards e/ou palestras para Abbvie, Gilead, Janssen, MSD, Roche, Viiv. P. Ferreira; A. P. Andrade; G. Macedo; J. Mendez: Não reportaram conflitos de Interesse. J. Bissau e S. Pedro são colaboradores da AbbVie, Lda. e poderão possuir ações ou opção de compra.