

# Nuevos antivirales en la Hepatitis C: Telaprevir y Boceprevir

*De Armas F\*, Moreale J\*\*, González T\*\*\*.*

## Resumen

El virus de la hepatitis C es, junto al alcohol, la principal causa de hepatopatía crónica en el mundo occidental. Según la OMS esta epidemia silenciosa cuenta con 180 millones de infectados en el mundo. Entre 80-90% de los pacientes portadores de la infección son asintomáticos hasta llegar a etapas evolucionadas de la enfermedad. De todos los pacientes infectados, un 80% evolucionará a enfermedad hepática crónica, y de ellos un 20-30% a enfermedad hepática significativa que presentarán complicaciones, internaciones, cáncer de hígado o necesidad de un trasplante hepático. El mayor impacto de la enfermedad se sufrirá en los próximos años si no se implementan tratamientos que erradiquen la infección y eviten la progresión de la enfermedad y el desarrollo de hepatocarcinoma. Por todo esto constituye un problema de salud pública. Se han ensayado varias modalidades terapéuticas, siendo el tratamiento combinado con interferón pegilado más ribavirina la opción más efectiva en la actualidad para el paciente virgen de tratamiento. Recientemente se aprobaron dos nuevos antivirales (telaprevir y boceprevir) que han demostrado, en combinación con el tratamiento estándar, mejorar la eficacia del tratamiento. En este trabajo, los autores nos preguntamos la relevancia que podrían tener los nuevos antivirales considerando la epidemiología nacional de la enfermedad. Aportamos datos epidemiológicos locales de esta infección, realizamos una descripción de las principales características farmacológicas de los nuevos antivirales, y analizamos la evidencia que sustenta su eficacia y seguridad. La metodología utilizada consiste en una revisión sistematizada de la literatura disponible en una de las fuentes bibliográficas más reconocidas.

**Palabras claves:** Hepatitis C crónica, tratamiento antiviral estándar, nuevo antiviral, Telaprevir, Boceprevir.

## Abstract

*The hepatitis C virus is, next to alcohol, the leading cause of chronic liver disease in the occidental world. According to WHO this silent epidemic has infected 180*

million of people worldwide. Between 80-90% of asymptomatic infected patients will reach evolved stages of the disease. Of all infected patients, 80% evolve to chronic liver disease, and 20-30% of them to significant liver disease who develop complications, hospitalizations, liver cancer or the need for liver transplantation. The greatest impact of the disease will be suffered in the coming years if not implemented treatments to eradicate the infection and prevent disease progression and development of hepatocarcinoma. For all this it is a public health problem. Have been tried several treatment modalities, being the combined treatment with pegylated interferon plus ribavirin the most effective option at present for treatment of naive patient. Recently have been approved two new antivirals (telaprevir and boceprevir) which have shown that, in combination with standard treatment, improve treatment efficacy. In this paper, the clinical question that attempts to answer is the relevance that could have the new antiviral given the national epidemiology of the disease. Local epidemiological data of this infection is provided, a description of the main pharmacological characteristics of the new antiviral drug is performed, and we discuss the evidence supporting its efficacy and safety. The methodology consists of a systematic review of the available literature on one of the most recognized bibliographic sources.

**Keywords:** Chronic Hepatitis C infection, standard antiviral treatment, new antivirals, Telaprevir, Boceprevir.

Fecha de recibido: 13 de marzo de 2013

Fecha de aceptado: 10 de mayo de 2013

Correspondencia. Dra. Fabiana de Armas | •dearmasf@adinet.com.uy

## Introducción

La hepatitis A Virus de Hepatitis C (VHC) afecta un 3% de la población mundial, con una distribución universal. Entre 55% y 80% de los pacientes seropositivos desarrollarán hepatitis crónica, 20% evolucionará a la cirrosis en un período de 20 a 30 años, con un 4% anual de riesgo de hepatocarcinoma. Esto, más las manifestaciones extra hepáticas, determinan deterioro de la calidad de vida además de que el paciente es reservorio y fuente de conta-

gio de la enfermedad<sup>1</sup>. La hepatopatía crónica por VHC es la principal indicación de trasplante hepático en países occidentales<sup>2</sup>.

La Hepatitis C crónica es la infección crónica de transmisión sanguínea más frecuente en Estados Unidos. Aproximadamente el 1,6% de los adultos mayores de 20 años de edad tienen anticuerpos contra el VHC, lo que indica infección aguda previa, y el 70 al 85% de los pacientes con infección aguda por VHC desa-

rollarán una infección crónica por VHC, definida por la viremia persistente. La infección crónica por el VHC causa 15.000 muertes anuales en Estados Unidos, y es la principal indicación de

\*Doctor en Medicina (UdelaR). Especialista en Medicina Interna (UdelaR). Alumna de la Maestría en Farmacología Clínica (UM).

\*\*Doctor en Medicina (UdelaR). Posgrado en Farmacología y Terapéutica (UdelaR). Alumno de la Maestría en Farmacología Clínica (UM).

\*\*\*Químico Farmacéutico (UdelaR). Alumno de la Maestría en Farmacología Clínica (UM).

trasplante hepático. Su incidencia anual se estima en 16.000 nuevos casos por año. En Estados Unidos, de los pacientes infectados por el VHC, el 75% lo están por el genotipo 1, 20% por el genotipo 2 o 3, y el resto por los genotipos 4, 5, o 6<sup>3,5</sup>.

El tratamiento estándar de la hepatitis C crónica, con Interferón Pegilado (INFpeg) alfa2a y Ribavirina (RBV), es prolongado y se alcanzan tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de aproximadamente 45% en pacientes infectados por VHC genotipo 1 y del 80% en pacientes infectados con los VHC genotipos 2 y 3. El genotipo 1 está implicado en el 70% de las infecciones crónicas por el VHC, lo que hace que este régimen sea insatisfactorio en una proporción importante de pacientes, siendo además costoso y con múltiples efectos adversos que limitan su tolerancia<sup>6</sup>.

Recientemente se han aprobado dos nuevos medicamentos antivirales inhibidores de la proteasa: Telaprevir (TPV) y Boceprevir (BCP), que han demostrado mejorar la eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC genotipo 1<sup>7</sup>.

Con este trabajo se pretende conocer la epidemiología nacional sobre la infección para determinar la relevancia del tema, describir el tratamiento estándar, comentar las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de TPV y BCP, además de revisar y discutir la evidencia disponible sobre

la eficacia y seguridad de estos nuevos antivirales.

### Marco teórico

El VHC es un ARN virus, con un genoma de 9,5 Kb, y un tamaño que oscila entre 55 y 65 nm. Tiene una cápside proteica y una envoltura, taxonómicamente pertenece a la familia Flavivirus, y presenta una gran heterogeneidad, existiendo diferentes genotipos, subtipos y cuasiespecies. Se han identificado 6 genotipos (1 al 6) y los subtipos ("a" a la "k") que son más de 100. Los más frecuentes en Estados Unidos y Europa occidental son el 1a y 1b, seguidos de los genotipos 2 y 3. El genoma contiene un marco abierto de lectura de aproximadamente 3000 aminoácidos (Figura 1). Contiene tres proteínas estructurales (core, E1, E2) y siete proteínas no estructurales (NS) que son: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B<sup>8</sup>.

En la práctica clínica se diferencian dos grupos de pacientes con distinta respuesta al tratamiento antiviral: los infectados por los genotipos 1,4 y 5 por un lado, y los infectados por los genotipos 2 y 3 por otro. En la distribución por edades hay dos picos de prevalencia: un grupo entre 30 y 45 años, cuya infección deriva principalmente del consumo de drogas por vía parenteral, y el de mayores de 65 años, cuyo contagio es atribuible a transfusiones o al uso de jeringas no estériles antes de los años 80<sup>9</sup>. También es frecuente

la transmisión en las unidades de hemodiálisis. La transmisión nosocomial se asocia a desinfección inadecuada del material, o manipulación inadecuada de productos sanguíneos. El riesgo de contagio ocupacional tras un pinchazo accidental con una aguja contaminada es de alrededor del 3%, variando en función del inóculo, tipo y profundidad del pinchazo. Hay que tener en cuenta otras rutas parenterales "inaparentes" como los tatuajes, agujas de acupuntura y piercing. La prevalencia de la transmisión sexual es elevada en personas promiscuas o coinfectadas por VIH, siendo el contagio dentro de las parejas estables excepcional. La prevalencia de anticuerpos frente al VHC en los contactos de pacientes con hepatitis C crónica es superior a la población general, lo que se podría explicar por exposición inadvertida al compartir utensilios<sup>9</sup>.

El VHC es una causa importante de patología hepática (aguda y crónica, cirrosis y carcinoma hepático), y patología extra hepática (autoinmune, dermatológica, neurológica, renal, neoplásica, entre otras). La infección aguda con VHC es clínicamente silente en el 95% de los individuos infectados, siendo los valores de enzimas hepáticas como las aminotransferasas habitualmente bajos, con un pico entre 200 a 600 UI, y solamente un 5% manifiesta ictericia. El riesgo de insuficiencia hepática fulminante con hepatitis C aguda es menor al 1%; sin embargo, 80% de los pacientes con hepatitis aguda

progresan a la cronicidad, la cual suele ser asintomática o cursar sólo con astenia. En etapas avanzadas se manifiesta como síndrome icterico, astenia, adinamia, anorexia y más raramente con manifestaciones clínicas extrahepáticas. De los pacientes con hepatitis crónica, 20% progresan a cirrosis hepática dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico. Se ha descrito el desarrollo de carcinoma hepatocelular solamente una vez que la cirrosis se establece. La enfermedad cursa asintomática en la mayoría de los pacientes, pero evolucionando de manera lenta y silenciosa, y no existen “portadores sanos”. A modo de resumen, el 80% de los casos, la infección evoluciona hacia una hepatitis aguda, de los cuales 2/3 progresa hacia la forma crónica, en donde 1/3 es severa, lo cual conduce a cirrosis y carcinoma hepatocelular<sup>10</sup>.

Se mencionan algunas definiciones operativas consideradas relevantes para evaluar la respuesta al tratamiento (Ver Anexo 1, Figura 2):

**a) Respuesta viral rápida (RVR):** carga viral negativa en la semana 4 (límite de sensibilidad 50 UI/ml).

**b) Respuesta viral rápida extendida (RVRe):** niveles indetectables de ARN de VHC en las semanas 4 y 12.

**c) Respuesta viral precoz (RVP):** negativización o descenso de al menos  $2 \log_{10}$  UI/ml en

la carga viral respecto a la basal en la semana 12 del tratamiento.

**d) Respuesta al final del tratamiento:** negativización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de VHC al final del tratamiento.

**e) Respuesta viral sostenida (RVS):** PCR VHC negativo a los 6 meses de finalizado el tratamiento.

**f) Respondedor rápido:** ARN del VHC indetectable en la semana 8.

**g) Respondedor lento:** ARN del VHC detectable en semana 8.

**h) No respondedor:** ausencia de RVP, detección de PCR positivo a las 24 semanas de tratamiento, y PCR positivo al finalizar el tratamiento.

**i) Respondedor parcial:** reducción de al menos  $2 \log_{10}$  UI/ml en la carga viral respecto al valor basal de ARN del VHC en la semana 12, pero nunca carga viral indetectable.

**j) Recaída:** detección de PCR positivo dentro de los 6 meses de finalizado el tratamiento, luego de resultado negativo al final del tratamiento<sup>11</sup>.

El objetivo del tratamiento es la erradicación de la infección constituyendo la RVS. Esto no asegura la curación, pudiendo ocurrir recidivas con la reaparición del ARN en un 25% de

los casos tras suspender el tratamiento. El logro de una RVS después del tratamiento parece estar asociada con un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con ninguna RVS. El tratamiento actual de la hepatitis C crónica se basa en dos fármacos: Interferón (INF) y RBV<sup>1, 12, 13</sup>.

Los Interferones (INFs) son glicoproteínas producidas por distintos tipos celulares como respuesta a estímulos diversos entre los que se destacan las infecciones víricas. A su vez, existen diferentes tipos. Para la hepatitis C se utiliza el INF alfa, y se encuentran aprobados cuatro subtipos: 2b, 2a, con-1 y n-1. Más recientemente se aprobaron dos INFpeg: alfa-2a y alfa-2b. La pegilación de una proteína consiste en su unión a una molécula de poli etilenglicol con el fin de disminuir el clearance y así prolongar su vida media. El INFpeg alfa-2b tiene vida media más larga, menor volumen de distribución corporal y es metabolizado principalmente por vía renal, mientras que el INFpeg alfa-2a tiene metabolización hepática<sup>13, 14</sup>.

La RBV es un nucleósido análogo de la guanosina, sin efecto antiviral propio frente al VHC y no es eficaz en monoterapia. Es adyuvante del INF alfa. Aunque su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, recientemente se ha demostrado que tiene una leve acción sobre la replicación viral y que es un mutágeno del

VHC<sup>13, 14</sup>. Se ha comprobado que la administración de RBV en monoterapia produce una precoz y leve reducción de la carga viral. Este efecto es transitorio y desaparece al cuarto día. Al añadir IFN alfa la reducción diaria de la carga viral en la primera fase fue de  $2 \log_{10}/\text{día}$  y en la segunda fase de  $0.15 \log_{10}/\text{día}$ . La contribución de la RBV en el tratamiento del VHC es conseguir una mayor tasa de RVS<sup>14</sup>. Una proporción de pacientes que no han conseguido RVS tras el tratamiento estándar podrían beneficiarse de retratamiento con las nuevas terapias.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con INF son: síndrome pseudogripal (50%), fiebre, escalofríos, artromialgias, repercusión general, náuseas, cefalea, alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, irritabilidad, pérdida de concentración, labilidad emocional), alteraciones analíticas (anemia, plaquetopenia, leucopenia, aumento de los triglicéridos), disfunción tiroidea, lesiones cutáneas, neumonitis intersticial, retinopatía, etc. Los efectos adversos de la RBV son: anemia hemolítica, anemia severa, náuseas, piel seca, tos, hiperuricemia y teratogenicidad<sup>1</sup>.

Las indicaciones aprobadas de tratamiento antiviral para pacientes con Hepatitis C son<sup>1,6</sup>: edad mayor a 18 años, Hipertransaminasemia, niveles detectables de ARN ( $>50 \text{ UI/ml}$ ), biopsia hepática con actividad

necro inflamatoria moderada/severa y fibrosis, enfermedad hepática compensada y parámetros hematológicos y función renal normales.

Las indicaciones de tratamiento teniendo en cuenta el caso individual son<sup>1,6</sup>: fracaso de tratamientos previos, transaminasas normales, enfermedad histológica leve, hepatitis aguda por virus C, coinfección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), niños, cirrosis descompensada, trasplantados, usuarios activos de drogas intravenosas, alcoholismo y enfermedad renal crónica.

#### Objetivos de la investigación

- Conocer datos locales respecto a incidencia y prevalencia de la Hepatitis C en Uruguay, y co-infección con Hepatitis B y VIH; describir las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos antivirales TPV y BCP
- Analizar la evidencia de eficacia y seguridad del tratamiento estándar con TPV y tratamiento estándar con BCP
- Comparar la eficacia entre ambos tratamientos.

#### Metodología

Se solicitó información a la División Epidemiología del Ministerio de Salud Pública (MSP) por vía email sobre la incidencia y prevalencia de casos de

pacientes con infección aguda y crónica por VHC, casos de coinfección con Virus de Hepatitis B y VIH. Para comentar las características farmacológicas generales y específicas de los nuevos antivirales se consultaron diversas fuentes bibliográficas de referencia como: Micromedex®, Drugdex®, MD Consult, libros de texto clásicos de Farmacología Clínica, Fichas técnicas de TPV y BCP de la Food and Drug Administration (FDA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la European Medicines Agency (EMA), entre otros y para analizar la eficacia y seguridad de cada nuevo antiviral, y su eficacia comparativa, se realizó una búsqueda sistematizada de ensayos clínicos controlados (ECC) en PubMed.

#### Resultados

Los casos de Hepatitis C notificadas a DEVISA (Sector ITS-SIDA) del MSP en los últimos 4 años correspondieron a: 229 casos en el año 2012, 166 casos en el año 2011, 248 casos en el año 2010, y 261 casos en el año 2009. Se desconoce (por razones de confidencialidad y logística) la prevalencia actual de VHC, el porcentaje de pacientes que sufren la infección aguda y mejoran, el porcentaje de pacientes que pasan a la cronicidad, el porcentaje de pacientes coinfectados de Hepatitis C y B, y el porcentaje de pacientes coinfectados de Hepatitis C y VIH, y el porcentaje de pacientes que requieren trasplante hepático.

**TELAPREVIR<sup>15-20</sup>**

Es un antiviral inhibidor de la proteasa, comercializado con el nombre Incivek® en Estados Unidos e Incivo® en Europa. Fue aprobado por FDA en mayo de 2011 y por EMA en julio de 2011. Es un inhibidor de la serín-proteasa NS3/4A del VHC, necesaria para el corte proteolítico de la poliproteína del VHC que codifica las formas maduras de las proteínas NS4A, NS4B, NS5A, NS5B que son esenciales para la replicación viral (Figura 1).

Se administra por vía oral, se absorbe probablemente en el intestino delgado. La concentración plasmática máxima tras la administración de una dosis se alcanza al cabo de 4-5 horas. TPV es un sustrato de la glicoproteína-P (Gp-P). La absorción aumenta cuando se toma con alimentos. Se une a proteínas plasmáticas, en un 59-76%, principalmente a la glicoproteína alfa-1 ácida y a la albúmina. Luego de su administración oral el volumen de distribución es de 252 litros con una variabilidad interindividual del 72%. Se metaboliza extensamente en el hígado mediante hidrólisis, oxidación y reducción, siendo la CYP3A4 la isoforma más importante en su metabolismo. La vida media de eliminación tras una dosis única de 750 mg por vía oral varía entre 4-4,7 horas. En la fase estacionaria su vida media se prolonga a 9-11 horas.

La eficacia y seguridad de TPV se evaluó en 3 ECC de fase 3

(**ILLUMINATE, ADVANCE y REALIZE**). Estos ECC justificaron la aprobación del medicamento por parte de las principales agencias reguladoras de medicamentos, y son llamados “ensayos pivotaes”. Los dos primeros se realizaron en pacientes sin tratamiento previo, y el tercero en pacientes en los que el tratamiento realizado previamente había fracasado (respuesta parcial o recaída), o no había tenido respuesta. La eficacia demostrada del tratamiento estándar más TPV consistió en el incremento de la RVS en pacientes infectados por VHC genotipo 1 con enfermedad hepática compensada, pudiendo ser dicha RVS duradera.

TPV está *indicado* (en combinación con tratamiento estándar) para el tratamiento de pacientes adultos, con hepatitis C crónica (genotipo 1), con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis compensada), que no han recibido ningún tratamiento previo o que han recibido tratamiento previo con INF alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con RBV, y pacientes que han sufrido recaídas, respondedores parciales o con respuesta nula.

En cuanto a su *seguridad*, las reacciones adversas más frecuentemente descritas son: anemia, exantema, prurito, náuseas, diarrea, trombocitopenia y linfopenia. Recientemente FDA advirtió sobre casos graves de exantema, síndrome de hipersensibilidad sistémico con eo-

sinofilia (o síndrome DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson asociado al uso de TPV<sup>21</sup>.

La *dosis recomendada* es 750mg (dos comprimidos de 375 mg) por vía oral cada 8 horas, con alimentos, por 12 semanas. Los niveles de ARN VHC deben ser controlados en las semanas 4 y 12 para determinar la duración del tratamiento.

Duración del tratamiento en adultos previamente no tratados y pacientes recaedores tras tratamiento previo: el tratamiento se debe iniciar en combinación con tratamiento estándar y administrarse durante 12 semanas.

- Los pacientes con ARN VHC indetectable en las semanas 4 y 12 deben recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento estándar hasta completar una duración total del tratamiento de 24 semanas.

- Los pacientes con ARN VHC detectable en las semanas 4 ó 12 deben recibir otras 36 semanas adicionales de tratamiento estándar hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas.

- En todos los pacientes con cirrosis, con independencia de que el ARN VHC sea o no indetectable en las semanas 4 ó 12, se recomiendan tratamiento estándar hasta completar 48 semanas.

Duración del tratamiento en adultos previamente tratados

con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo: se debe iniciar tratamiento estándar con TPV y se mantiene por 48 semanas.

En todos los pacientes: se recomienda interrumpir el tratamiento (TPV más tratamiento estándar) si el ARN VHC es > 1.000 UI/ml en la semana 4 o 12, debido a que es poco probable que los pacientes con respuesta viral insuficiente consigan una RVS. Si el tratamiento con TPV se tiene que interrumpir por reacciones adversas a la medicación o por una respuesta viral insuficiente, no se debe reiniciar más adelante.

Se encuentra contraindicado en: Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; embarazo; en combinación con tratamiento estándar está contraindicado cuando se administra simultáneamente con medicamentos cuya eliminación es altamente dependiente del CYP3A4 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que plantean un riesgo vital.

Se debe tener precaución en el uso en los siguientes casos: insuficiencia renal, aunque no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o en hemodiálisis; no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C, puntuación  $\geq 7$ ) o enfermedad hepática descom-

pensada. No se requiere modificar la dosis en pacientes con hepatitis C e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, puntuación de 5-6); no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años; en pacientes de edad avanzada se debe tener precaución en la administración controlando la función hepática, la presencia de enfermedades concomitantes así como la ingesta de otros fármacos en forma concomitante; se desconoce su excreción a través de la leche materna, sugiriéndose suspender la lactancia al iniciar el tratamiento y no hay datos en referencia a la fertilidad humana. Se recomienda evitar la administración conjunta de amiodarona, astemizol, cisapride, flecainida, pimozida, propafenona, quinidina, terfenadina, dihidroergotamina, ergonovina, simvastatina, atorvastatina, midazolam, sildenafil, rifampicina, hipérico, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. Cabe destacar la interacción de TPV con otros fármacos antirretrovirales, estando contraindicado su uso concomitante con los inhibidores de proteasa.

#### BOCEPREVIR<sup>15, 22-24</sup>

Aprobado por FDA en mayo de 2011 y por EMA en julio de 2011, este antiviral, es un inhibidor de la serín-proteasa NS3/4A del VHC, necesaria para el corte proteolítico de la poliproteína del VHC que codifica las formas maduras de las proteínas NS4A, NS4B, NS5A, NS5B que son esenciales para la replicación viral (Figura

1). Se une de manera covalente, aunque reversible, a la serina del sitio activo de la proteasa NS3 (Ser139) mediante un grupo funcional (alfa)-cetoamida para inhibir la replicación vírica en las células infectadas.

Tras su administración oral, se absorbe alcanzando su concentración plasmática máxima a las 2 horas. Se alcanza la fase estacionaria en 24 horas. La posología es de tres veces al día. Se debe administrar con alimentos ya que aumenta su absorción. El volumen de distribución es de 772 litros. La unión a proteínas plasmáticas es del 75%. Se metaboliza fundamentalmente por la vía de la aldo-ceto reductasa a metabolitos inactivos, y en menor medida, sufre oxidación por la CYP3A4/5. Tiene una vida media plasmática de 3,4 horas. El clearance es de 161 l/hora. Se elimina fundamentalmente por el hígado. La eficacia y seguridad de BCP se evaluó en 2 ECC de fase 3 (**RESPOND-2** y **SPRINT-2**) los cuales son los "ensayos pivotaes".

En cuanto a su seguridad, los efectos adversos más frecuentemente observados son: anemia (con una frecuencia de casi 50%), fatiga, náuseas, cefalea, disgeusia, neutropenia y plaquetopenia.

BCP está indicado en el tratamiento de la infección crónica por VHC genotipo 1, en combinación con tratamiento estándar, en pacientes adultos con enfermedad hepática

compensada, no tratados previamente, o en los que ha fracasado la terapia previa.

La dosis recomendada es 800mg (4 cápsulas de 200 mg) cada 8 horas administrados por vía oral junto a los alimentos. La dosis máxima diaria es 2.400 mg.

*Pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente o aquellos que han fracasado al tratamiento previo.* La pauta difiere según la carga viral a la semana 8. Si es un respondedor rápido no tratado previamente, son 4 semanas de tratamiento estándar seguido de 24 semanas de BCP y tratamiento estándar; si se trata de un respondedor rápido previamente tratado, y Respondedor lento tratado y no tratado previamente son 4 semanas de tratamiento estándar seguido de BCP y tratamiento estándar hasta la semana 36 más 12 semanas de tratamiento estándar.

*Todos los pacientes cirróticos y aquellos con ausencia total de respuesta:* la duración recomendada del tratamiento es 48 semanas: 4 semanas de tratamiento estándar seguido de 44 semanas de BCP y tratamiento estándar. *No se recomienda reducir la dosis de BCP, solo en el caso que tenga una reacción adversa grave potencialmente grave.*

Se encuentra contraindicado en: embarazo, pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a algunos de sus excipientes, pacientes con hepatitis autoin-

mune, administración simultánea con medicamentos de eliminación por la CYP3A4/5 y en los que concentraciones elevadas pueden conllevar acontecimientos graves o que supongan un riesgo vital como: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ergotamina, cisapride, hipérico, simvastatina, drospirona, pimozida, triazolam, midazolam, sildenafil y tadalafil.

Se debe tener precaución en: pacientes con insuficiencia renal y hepática aunque no es necesario ajustar la dosis, no se ha estudiado en pacientes con cirrosis descompensada; no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en menores de 18 años; los ECC de BCP no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si responden de forma distinta a los más jóvenes; se excreta en la leche de rata pero no hay datos sobre la leche materna y tampoco hay datos de su efecto en la fertilidad humana. Se debe decidir la conveniencia de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, surgen dado que BCP es un inhibidor potente del CYP3A4/5 y sustrato "in vitro" de la Gp-P y de la BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama). Las concentraciones plasmáticas de BCP pueden verse reducidas cuando se administra con rifam-

picina, fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, por lo que no se recomienda su combinación. Se deben tener precaución con los medicamentos que prolongan el intervalo QT como amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina y algunos neurolépticos. Recientemente se ha advertido de interacciones farmacocinéticas con inhibidores de la proteasa del VIH potenciados con ritonavir (concretamente con atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y darunavir/ritonavir).

En la primera búsqueda sistematizada de ECC sobre TPV se obtuvieron 243 artículos, que luego de las limitaciones correspondientes quedaron en 11. Se descartaron 5 ECC por ser estudios vinculados a la resistencia viral y aspectos farmacocinéticos no relevantes para esta revisión. De los 6 ECC restantes, se seleccionaron 3 para su análisis, que son ensayos de fase 3, los cuales son los "ensayos pivotaes".

## Discusión

La eficacia de TPV y BCP se estableció en base a cinco ECC de fase 3 (ILLUMINATE, ADVANCE y REALICE, y RESPOND-2 y SPRINT-2 respectivamente) los que evaluaron la respuesta en diferentes tipos de pacientes, en función de haber recibido o no tratamiento previo, con o sin respuesta, respuesta parcial o recaída (Figura 3).

*Eficacia de TPV.* Los ECC analizados encontraron que la triple



terapia (INFpeg alfa [2a o 2b] + RBV + TPV) con una duración de 24 semanas en pacientes con hepatitis por VHC genotipo 1, se asoció con una mayor probabilidad de lograr una RVS (RR 1,5; IC 95%: 1,3 a 1,8), y aumento de la tasa de RVS de 22% (IC 95%: 13 a 31).

**Eficacia de BCP.** Los ECC analizados encontraron que la triple terapia (INFpeg alfa [2a o 2b] + RBV + BCP) con una duración de 44 semanas, previa fase "lead-in" con tratamiento estándar por 4 semanas, en pacientes con hepatitis por VHC genotipo 1, sin tratamiento previo con cirrosis compensada, se asoció con mayor probabilidad de lograr una RVS (RR 1,8; IC 95%: 1,6 a 2,1), y aumento de la tasa de RVS de 31% (IC 95%: 23 a 39). También se encontró beneficio en pacientes con tratamiento previo respondedores pero con recaídas, así como en respondedores parciales. Se observó que en los pacientes afro descendientes la tasa de RVS fue menor que la de los pacientes no afro descendientes.

**Seguridad de TPV.** En los ECC analizados, el tratamiento con triple terapia por 12 semanas seguido de tratamiento estándar por 12 semanas se asoció con mayor riesgo de anemia (RR 1,3; IC 95%: 1,1 a 1,5) y de erupción cutánea (RR 1,4; IC 95%: 1,1 a 1,7), en comparación con tratamiento estándar por 48 semanas. No hubo diferencias significativas en la tasa de abandono ni en el porcentaje de suspensión

del tratamiento debido a eventos adversos entre los grupos.

**Seguridad de BCP.** En los ECC analizados, el tratamiento de 48 semanas (fase "lead-in" con tratamiento estándar por 4 semanas seguido de 44 semanas de terapia triple) se asoció con mayor riesgo de neutropenia (RR 1,8; IC 95%: 1,5 a 2,3), disgeusia (RR 2,5; IC 95%: 2,0 a 3,2), anemia (RR 2,0; IC 95%: 1,4 a 2,8), y trombocitopenia (RR 3,3; IC 95%: 1,3 a 8,6). En el grupo de pacientes asignados a BCP la incidencia de anemia fue de 50% (5,4% tuvo anemia severa), y de neutropenia de 25% (15,8% tuvo neutropenia grave).

No hubo diferencias significativas en la tasa de abandono ni en el porcentaje de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos entre los grupos.

**Limitaciones de los ECC analizados.** En los ECC realizados para TPV y BCP no se incluyeron niños, embarazadas, ni pacientes trasplantados, en hemodiálisis, co-infectados con virus de hepatitis B o VIH (que son un alto porcentaje de los pacientes con hepatitis C), con patología psiquiátrica grave o consumidores de drogas. Tampoco se incluyeron pacientes no respondedores en los ECC de BCP. Ningún ECC evaluó la eficacia de los nuevos antivirales a largo plazo, habiendo sido el seguimiento para TPV y BCP de 18 meses. No se contempla, en ningún ECC, la posibilidad de no utilizar la triple terapia (tra-

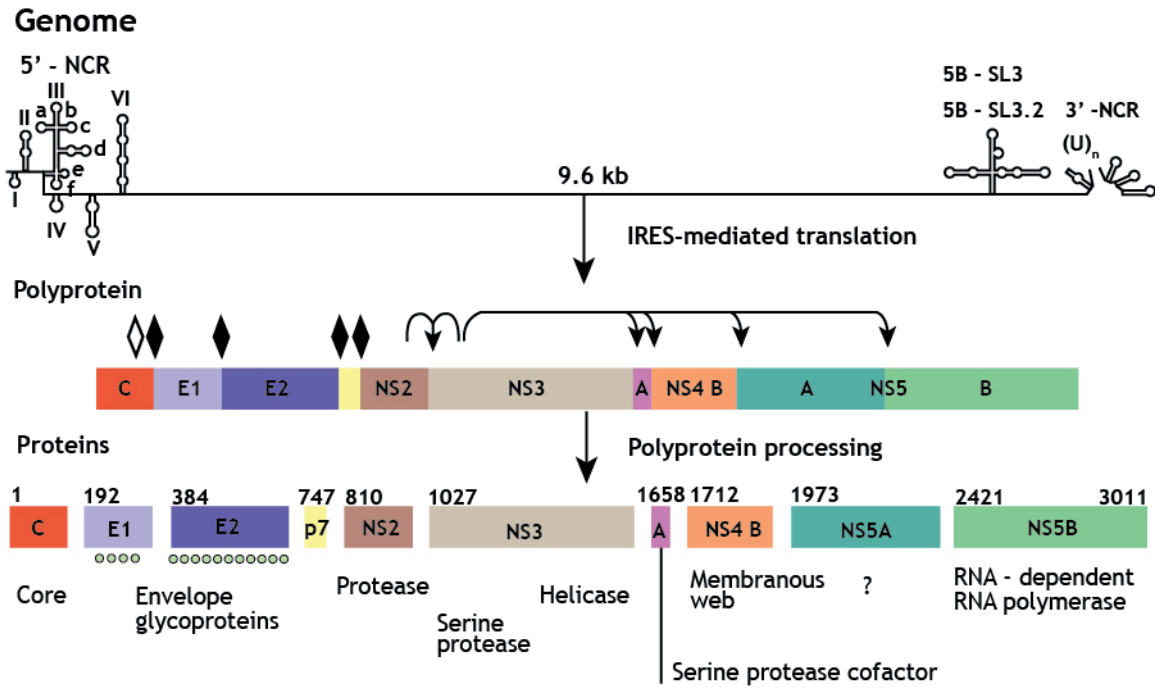
tamiento estándar más TPV o BCP), no habiéndose ensayado por ejemplo: INFpeg más TPV o BCP, o RBV más TPV o BCP.

En cuanto a los aspectos éticos, se observa que los pacientes del grupo 3 del ECC SPRINT-2 (que recibieron 4 semanas de tratamiento estándar y 44 semanas con tratamiento estándar más BCP), fueron expuestos al tratamiento completo, sabiendo que un 56% podría haber alcanzado niveles indetectables de ARN del VHC en las semanas 8 y 24, por lo cual se les podría haber suspendido el tratamiento en la semana 28, evitándose 20 semanas de tratamiento, con los riesgos de inducción de resistencia, reacciones adversas graves y efectos tóxicos.

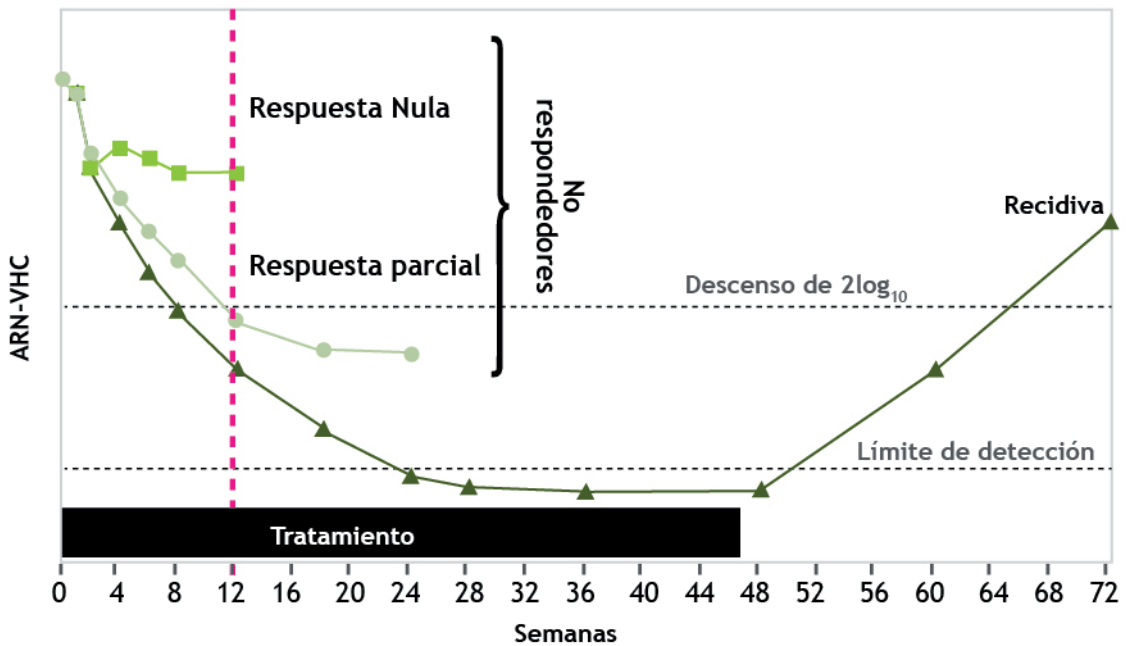
La adherencia al tratamiento podría ser un problema no menor teniendo en cuenta la posología y presentación farmacéutica de TPV y BCP (2 comprimidos cada 8 horas y 4 cápsulas cada 8 horas respectivamente), administrándose siempre simultáneamente con el tratamiento estándar (polimedicación).

En cuanto a la eficacia comparativa entre TPV y BCP, si bien aún no se dispone de información proveniente de estudios de comparación directa, existen datos extraídos de comparaciones indirectas entre los ECC analizados (Figura 4). Metodológicamente esto no es correcto, al incluirse poblaciones que podrían no ser idénticas y por tanto sus conclusiones no comparables.

**f** *Figura 1: Genoma viral. (Hepatitis C virus genome). Disponible en: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v5/n6/pdf/nrmicro1645.pdf>*



**f** *Figura 2:*

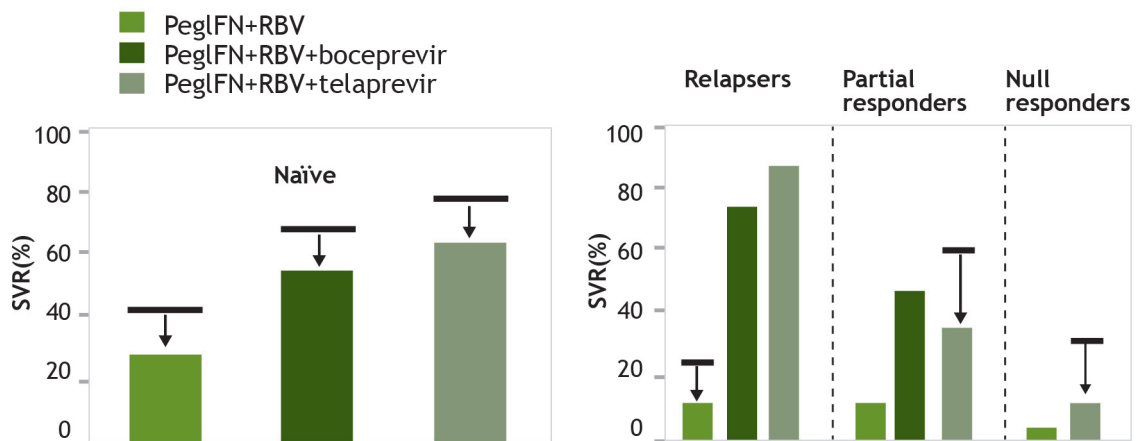


continúa...

**f** Figura 3:

	BOCEPREVIR	TELAPREVIR
Sin tratamiento previo (naïve)	SPRINT-2	ADVANCE ILLUMINATE
Con tratamiento previo	RESPOND-2	REALIZE
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes con recaída: carga viral indetectable al finalizar el tratamiento, pero vuelve a ser detectable durante el seguimiento.</li> <li>•Pacientes con respuesta parcial: se reduce la carga viral al menos en 2 log10 tras 12 semanas de tratamiento, pero a la semana 24 aún es detectable.</li> <li>•Pacientes con respuesta nula: no se logra reducir la carga viral al menos en 2 log10 tras 12 semanas de tratamiento</li> </ul>	RESPOND-2	REALIZE
	Excluidos	REALIZE

**f** Figura 4: Comparación indirecta de Boceprevir con Telaprevir. Disponible en: [http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/TELAPREVIR\\_BOCEPREVIR\\_HULF\\_02\\_2012.pdf](http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/TELAPREVIR_BOCEPREVIR_HULF_02_2012.pdf)



### Conclusiones

En pacientes con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 la triple terapia (INFpeg + RBV + TPV o BCP) logra tasas de RVS sustancialmente mayores que el tratamiento estándar. La triple terapia con TVP durante 24 semanas en pacientes con infección por VHC genotipo 1 se asoció con mayor probabilidad de alcanzar RVS y aumento absoluto de la tasa de RVS del 22%.

La triple terapia con BCP durante 48 semanas en pacientes con infección por VHC genotipo 1 se asoció con mayor probabilidad de alcanzar RVS y aumento absoluto de la tasa de RVS del

31%. La triple terapia se asocia con mayor riesgo de eventos adversos, anemia y erupción cutánea para TPV, y hematológicos (neutropenia, anemia y trombocitopenia) para BCP.

Los criterios de exclusión de los ECC (niños, embarazadas, trasplantados, en hemodiálisis, infectados por VHB y/o VIH, “no respondedores” al tratamiento estándar para BCP, psiquiátricos y adictos a drogas) y la alta prevalencia de la infección por VHC en la población excluida, disminuye la validez externa a los resultados obtenidos, lo que limita el uso extendido de estos nuevos antivirales. Dado el corto seguimiento de los ECC, se desconoce si los beneficios del triple tratamiento persisten a largo plazo. Tampoco se ha evaluado el beneficio a largo plazo de una RVS (variable principal de eficacia de los ECC).

Considerando los escasos datos epidemiológicos sobre esta enfermedad disponibles en nuestro país, el reducido número de pacientes en los cuales estarían indicados los nuevos antivirales, que deben administrarse en conjunto con tratamiento estándar, el riesgo de reacciones adversas hematológicas y cutáneas graves, y el elevado costo, se hace difícil estimar el impacto que podrían tener estos nuevos medicamentos. Se hace necesario continuar investigando estos nuevos antivirales en la población con mayor prevalencia de hepatitis C, realizar análisis fármaco-económicos para conocer su relación costo/beneficio y vigilar la efectividad y seguridad de su uso en la práctica clínica.

## Bibliografía

1. RONCERO O, LEGAZ ML, GONZÁLEZ-CARRO PS, ELICES M, CUESTA R. Elevación de transaminasas. En: Rodríguez García JL, Arévalo Serrano J, Azaña Defez JM (Eds). Diagnóstico y tratamiento médico. España. Marbán Libros, Madrid, 2011.
2. GILA A, RODRÍGUEZ L, SALMERÓN J. Nuevos tratamientos para el VHC. San Cecilio, Granada, 2009.
3. DAVIS GL, ALTER MJ, EL-SERAG H, ET AL. El envejecimiento de la hepatitis C (VHC). Las personas infectadas en los Estados Unidos: un modelo de múltiples cohortes de prevalencia del VHC y la progresión de la enfermedad. *Gastroenterología* 2010; 138 (2): 513-21
4. CENTROS PARA EL CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES (CDC ). Hepatitis C: Información para los Profesionales de la Salud. Actualizado en marzo 14, 2011. Disponible en: [www.cdc.gov/hepatitis/VHC](http://www.cdc.gov/hepatitis/VHC) (Revisado, marzo 2013)
5. KN LY, XING J, RM KLEVENS, ET AL. La creciente carga de mortalidad por hepatitis viral en los Estados Unidos entre 1999 y 2007. *Ann Intern Med* 2012; 156 (4): 271-8.

6. GHANY MG, NELSON DR, STRADER DB, THOMAS DL, SEEFF LB. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54 (4).
7. CHOU R, HARTUNG D, RAHMAN B, ET AL. Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Comparative Effectiveness Review. Evidence Report No. 76. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2012. AHRQ Publicación No. 12-EHC113-EF. Disponible en: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/hepctreatment.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/hepctreatment.cfm) (Revisado, marzo 2013)
8. MICHELOUD D. El virus de la hepatitis C. *Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas*. Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/virus-hepatitis-vhc/> (Revisado, marzo 2013)
9. GALVE MARTÍN ML, NAVARRETE GARCÍA E, IBORRA HERRERA J. Hepatitis por el virus C. Hepatitis por el virus B y otros virus hepatotropos. *Medicine* 2008; 10 (9): 548-54.
10. TERRÉS-SPEZIALE AM. Hepatitis C. Historia natural y estado actual de su manejo. *Rev Mex Patol Clín* 2003; 50 (4): 179-89.
11. FONDO NACIONAL DE RECURSOS (FNR) Tratamiento de la hepatitis C con interferón pegylado más ribavirina. Normativa de cobertura del FNR. Revisión Enero 2012. Disponible en: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_hepatitic\\_interferon-peg\\_2012.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hepatitic_interferon-peg_2012.pdf) (Revisado, marzo 2013)
12. SWAIN MG, MY LAI, ML SHIFFMAN, ET AL. Una respuesta virológica sostenida es duradera en pacientes con hepatitis C crónica tratados con peginterferón alfa-2a y ribavirina. *Gastroenterología* 2010; 139 (5): 1593 - 601.
13. MC HUTCHISON JG, EJ LAWITZ, SHIFFMAN ML, ET AL. Equipo de Estudio IDEAL. El peginterferón alfa-2b o alfa-2a y ribavirina para el tratamiento de la infección por hepatitis C. *N Engl J Med* 2009; 361 (6): 580-93.
14. RESINO S. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/tratamiento-hepatitis-cronica-vhc/> (Revisado, noviembre 2012).
15. AOKI FY, HAYDEN FG, DOLIN R. Antiviral Drugs. Boceprevir y Telaprevir. En: Mandell D and Bennett's (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Churchill-Livingstone, Washington, 2010
16. TELAPREVIR. INCIVEK®. MD Consult. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/pharm/body/404356123-3/1413773743/full/3728> (Revisado, marzo 2013).
17. CAJA CALVO M, GARCÍA DEL BUSTO N, LÓPEZ TINOCO MJ, SÁNCHEZ ALCARAZ A. Telaprevir para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica. Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ficha N° 57. Agencia Valenciana de salud. 57/2012. Disponible en: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html> (Revisado, marzo 2013).
18. TELAPREVIR (Drugdex® Evaluations). En: Klasko RK. Drugdex ® System. Micromedex, Green Wood Village, Colorado. Disponible en URL: <http://www.thomsonhc.com> (Revisado, marzo 2013).

19. FDA. Ficha técnica de Telaprevir: Incivek®. Disponible en formato web en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/201917s007lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s007lbl.pdf) (revisado, marzo 2013).
20. EMA. Ficha técnica de Telaprevir: Incivo®. Disponible en formato web en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf) (Revisado, marzo 2013).
21. FDA. Incivek (Telaprevir) In Combination with Drugs Peginterferón Alfa and Ribavirin (Incivek combination treatment): Drug Safety Communication - Serious Skin Reactions. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm332860.htm> (Revisado, marzo 2013).
22. BOCEPREVIR. VICTRELIS®. MD Consult. Disponible en: <http://www.mdconsult.com/das/pharm/body/404356123-4/1413778215/full/3726> (Revisado, marzo 2013).
23. EMA. Ficha técnica de Boceprevir: Victrelis®. Disponible en formato web en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf) (Revisado, marzo 2013).
24. MATOSES CHIRIVELA C, DE MIGUEL BALSA E, POLACHE VENGUT J, AZNAR SALIENTE M.T, BORRÁS BLANCO J, NAVARRO RUIZ A. Boceprevir para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica. Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Agencia Valenciana de salud. 57/2012 - Volumen III. Ficha N° 57. Disponible en: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html> (Revisado, marzo 2013).
25. FDA. Ficha técnica de Boceprevir: Victrelis®. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/202258s004lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202258s004lbl.pdf) (revisado, marzo 2013).