

# Boletín Farmacológico

Volumen 4, Número 1 / Marzo 2013

## **Telaprevir y boceprevir: nuevos medicamentos aprobados para el tratamiento de la hepatitis C**

*Dra. Maynés López*

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) evoluciona a la cronicidad en el 80% de los casos y es causa de hepatopatía crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. Constituye la indicación de trasplante hepático en adultos más frecuente a nivel mundial.

El tratamiento estándar ha sido el uso de interferón pegilado y rivabirina durante 48 semanas para los genotipos 1,4,5 y 6 o durante 24 semanas para los genotipos 2 y 3, obteniéndose respuestas virológicas de 40-50 % en pacientes con genotipo 1 y mayores al 80 % en las infecciones por los genotipos 2 y 3. En nuestro país este tratamiento se encuentra dentro de la cobertura del Fondo Nacional de Recursos.

En 2011 fueron aprobados dos inhibidores de la NS3/4A proteasa del VHC que inhiben la replicación viral: boceprevir y telaprevir.

Las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras EMA y FDA son: en combinación con interferón alfa pegilado y ribavirina, pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previo o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

De sus propiedades farmacocinéticas se destaca: ambos se absorben bien vía oral al administrarse junto con alimentos, se unen a proteínas plasmáticas aproximadamente 75%, se metabolizan a nivel hepático en parte mediante metabolismo oxidativo a través de CYP 3A4, especialmente telaprevir. Se contraindica el uso de telaprevir con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y que, en concentraciones plasmáticas altas, se asocian a reacciones adversas graves (ergotamina, estatinas, amiodarona, por ejemplo) así como su uso con inductores enzimáticos potentes de la CYP 3A4 como rifampicina, carbamacepina, fenobarbital.

Los datos de eficacia de ambos medicamentos están basados en una serie de ensayos clínicos en fase III en los que se evalúan diferentes tipos de pacientes en función de haber recibido o no tratamiento previo.

Se hará referencia a los resultados de telaprevir, ya que actualmente es el único disponible en nuestro medio.

El ensayo clínico ADVANCE incluyó 1088 pacientes con infección por VHC genotipo 1 que no habían recibido tratamiento previamente. Los pacientes fueron asignados a tres grupos: telaprevir más interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas seguido de interferón pegilado más ribavirina por 12 semanas si el ARN viral era indetectable a las semanas 4 y 12 o durante 36 semanas; telaprevir más interferón pegilado y ribavirina por 8 semanas seguido de interferón pegilado y ribavirina durante 12 o 36 semanas según ARN viral o interferón pegilado y ribavirina más placebo. El end point primario fue la proporción de pacientes con ARN viral indetectable luego de 24 semanas de finalizado el tratamiento asignado: respuesta virológica sostenida. La proporción de pacientes que presentó respuesta virológica sostenida fue significativamente mayor en los grupos que recibieron telaprevir (75 % grupo 12 semanas, 69 % grupo 8 semanas vs 44%,  $p < 0,001$ ). Además la mayoría de los pacientes que fueron tratados con telaprevir tuvieron ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12, y recibieron sólo 24 semanas de tratamiento total.

En relación a la seguridad, 10 % de los pacientes tratados con telaprevir discontinuaron el tratamiento por efectos adversos; gastrointestinales, anemia, y rash cutáneo fueron los reportados con mayor frecuencia. El rash cutáneo se observó en aproximadamente 5 % de los pacientes y se reportó un caso de síndrome de Stevens Johnson luego de 11 semanas de tratamiento.

El ensayo clínico REALIZE evaluó telaprevir asociado a interferón pegilado más ribavirina en 663 pacientes con infección por VHC genotipo 1 con mala respuesta al tratamiento previo. En pacientes no respondedores, telaprevir combinado aumentó la proporción de respuesta virológica sostenida del 5% a un rango de 29 a 33%  $p < 0,001$ , la proporción de pacientes con respuestas virológicas sostenidas fue mayor en pacientes con respuestas parciales previas.

No hay estudios que hayan comparado boceprevir y telaprevir por lo que la comparación sólo puede ser indirecta. Con los datos disponibles, la eficacia, el perfil de seguridad y la conveniencia es similar.

En suma: la proporción de pacientes con respuestas virológicas sostenidas ha mejorado significativamente con la adición de telaprevir o boceprevir al tratamiento estándar con interferón pegilado y ribavirina y están incluidos en recomendaciones internacionales con un nivel de evidencia 1 A.

Como con todo medicamento nuevo se destaca la importancia de vigilar su seguridad. Raramente se identifican casos graves de reacciones adversas cutáneas en

los ensayos clínicos previo a la comercialización de los medicamentos, por lo que la elevada frecuencia de casos de exantema grave asociados a telaprevir, hace imprescindible informar a los pacientes sobre su riesgo y la importancia de la consulta precoz ante lesiones cutáneas durante el tratamiento. A propósito de este hecho, en febrero de 2013, fue emitida una alerta de seguridad por el laboratorio que comercializa telaprevir (Incivek™) y la agencia canadiense.

### **Bibliografía:**

- Fondo Nacional de Recursos (FNR): “TRATAMIENTO TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CON INTERFERON PEGYLADO MÁS RIBAVIRINA”. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Año 2005. Revisión 2012.
- Jacobson et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2011;364:2405-16. (ADVANCE).
- Zeuzem S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364:2417-28. (REALIZE).
- Ghany M et al. 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.
- Telaprevir ficha técnica. Disponible 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)
- Boceprevir ficha técnica. Disponible 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)