

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HEPATITIS C: TELAPREVIR Y BOCEPREVIR

Efficacy and Safety of New Treatments on Patients with Hepatitis C: Telaprevir and Boceprevir

Marta GONZÁLEZ; Esperanza GUTIÉRREZ; Mónica SÁEZ; Luis ORTEGA; Juan ORTIZ DE URBINA

Complejo Asistencial Universitario de León. Dirección postal: Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Farmacia. Altos de Nava s/n, 24008, León. Teléf.: 987 237400 (Ext. 43212). Fax: 987 238828

Correo-e: jortiz@saludcastillayleon.es

RESUMEN: La hepatitis C es una enfermedad producida por un virus que puede presentar distintos genotipos. Al tratamiento estándar de peginterferon más ribavirina, se le añade boceprevir (BCP) o telaprevir (TVP), agentes antivirales directos. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia a través de la carga viral y la seguridad a través de los efectos secundarios que producen los fármacos. Se trata de un estudio retrospectivo observacional llevado a cabo con los pacientes que incorporan al tratamiento estándar BCP o TVP en el año 2012 en el Hospital de León. La muestra son 27 pacientes, 7 de los cuales suspendieron tratamiento post lead-in. De los 20 restantes, el 20% lo suspendió, el 25% por reacciones adversas y el 75% por la carga viral o por reglas de parada. Del 80% restante (16 pacientes) el 68,75% alcanzaron respuesta viral sostenida mientras que el 31,25% sufrieron recaídas. Se aprecia una mejor respuesta en pacientes recaedores con genotipo 1a y fenotipo CT. En lo que se refiere a efectos secundarios, los más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, rash, pérdida de peso, neutropenia, anemia, trombocitopenia y trastornos psiquiátricos. La

complejidad de estos tratamientos hace necesario un seguimiento multidisciplinar de los pacientes.

Palabras clave: Hepatitis C; telaprevir; boceprevir.

ABSTRACT: Hepatitis C is a disease caused by a virus that may have different genotypes. The standard treatment of peginterferon plus ribavirin, is added boceprevir (BCP) or telaprevir (TVP), direct-acting antiviral agents. The aim of this study is to evaluate the effectiveness through and the safety through the side effects of drugs. This is an observational retrospective study conducted in patients with standard treatment BCP or TVP in 2012 at the Hospital of Leon. The sample of 27 patients, 7 of them stopped the treatment post *lead-in*. Of the remaining 20, 20% stopped it, 25% due to adverse reactions and 75% because of the HCV RNA or stopping rules. The remaining 80% (16 patients), 68.75% achieved sustained virologic response while 31.25% relapsed. It is appreciated a better response in relapsed patients with genotype 1a and phenotype CT. With respect to side effects, the most frequent were gastrointestinal disorders, rash, weight loss, neutropenia, anemia, thrombocytopenia and psychiatric disorders. The complexity of these treatments requires a multidisciplinary monitoring of patients.

Key words: Hepatitis C; Telaprevir; Boceprevir.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad producida por un virus ARN monocatenario y lineal. El virus presenta distintos genotipos entre los que se distinguen a su vez diferentes subtipos: en España el más numeroso es el genotipo 1b, siendo además el más difícil de combatir. Los polimorfismos en la ILB28 permiten distinguir entre individuos homocigóticos: CC y TT, y heterocigóticos: CT.

Existe variabilidad en la respuesta al tratamiento condicionada por el genotipo del virus infectante y los polimorfismos en ILB28.

El tratamiento estándar consiste en una doble terapia con peginterferon (PEG-IFN) y ribavirina (RBV). Boceprevir (BCP) y Telaprevir (TVP) son dos nuevos antivirales implicados en la inhibición de la proteasa necesaria para la replicación del virus, conocidos como agentes antivirales directos (AAD). Se encuentran indicados, en combinación con los anteriores, en pacientes con hepatitis C crónica, tanto *naïve* como no respondedores a terapias previas.

La pauta de dosificación con Boceprevir es de 800 mg cada 8 horas junto con comida. La duración total máxima del tratamiento es de 48 semanas. Las cuatro

primeras corresponden a la administración solo con PEG-IFN y RBV periodo conocido como *lead-in*; la triple terapia se prolonga durante treinta y dos semanas y de nuevo biterapia hasta completar las cuarenta y ocho. En los pacientes cirróticos y respondedores nulos, la duración del tratamiento con triple terapia es de cuarenta y cuatro semanas después del periodo de *lead-in* con RBV y PEG-IFN. Solo en el caso de pacientes *naïve* sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas ocho y veinticuatro, los tres fármacos pueden ser suspendidos en la semana veintiocho. Se suspenderá BCP cuando el ARN-VHC a las doce semanas es superior a 100 UI/ml o cuando el ARN-VHC sea detectable a las veinticuatro semanas de tratamiento (Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014).

La pauta de dosificación con Telaprevir es 1125 mg cada 12 horas junto a comidas. Durante las primeras doce semanas se administra la triple terapia seguida de otras treinta y seis con PEG-IFN y RBV. En el caso de pacientes *naïve* y recidivantes sin cirrosis y ARN-VHC indetectable en la semana cuatro y doce de tratamiento, PEG-IFN y RBV podrán ser suspendidos en la semana veinticuatro de tratamiento. Cuando el nivel de fibrosis es igual o mayor a dos con respuesta nula o cuando hay un desconocimiento de la respuesta al tratamiento previo, se recomienda valorar la respuesta tras cuatro semanas con la biterapia y posteriormente seguir con el tratamiento previsto. Se suspenderá TVP cuando el ARN-VHC en la semana cuatro y/o doce sea superior a 1.000 UI/ml o cuando el ARN-VHC sea detectable a las veinticuatro semanas (Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014).

La ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral.

El tratamiento con BCP y TVP conlleva, sin embargo, efectos secundarios que en algunos casos pueden producir que el paciente no tome la medicación o incluso el fin del tratamiento.

Antes de comenzar el tratamiento se debe hacer una evaluación clínica. Se debe tener en cuenta: el genotipo y la carga viral; el grado de fibrosis hepática mediante biopsia o fibroscan (se considera que la fibrosis es significativa cuando se alcanza el valor de 7.6 kilopascals = F2), el polimorfismo de la ILB28 y tener conocimiento sobre el previo tratamiento, o no, con PEG-IFN y RBV y, en caso afirmativo, el resultado del mismo.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia, a través de la PCR del VHC en las reglas de parada del tratamiento y la seguridad, a través de los efectos adversos que produce el uso combinado de los tres fármacos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Consiste en un estudio retrospectivo observacional llevado a cabo con los pacientes que incorporan al tratamiento estándar BCP o TVP, en el año 2012.

Se registraron las siguientes variables: edad, peso, sexo, grado de fibrosis, genotipo, respuesta previa, inhibidor de la proteasa utilizado, uso del periodo *lead-in*, fechas de inicio y finalización del tratamiento.

Para estudiar la eficacia se recogieron los datos de la carga viral en el momento basal y a las cuatro, ocho, doce, veinticuatro semanas, al fin del tratamiento y a las veinticuatro semanas post-tratamiento. Mientras que la seguridad se estudió a través de los efectos adversos.

Los recursos que se han utilizado han sido las historias clínicas en papel del hospital Universitario de León, así como los datos analíticos informatizados, las dispensaciones en farmacia y las fichas técnicas de los fármacos.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa Excel.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La muestra la componen veintisiete pacientes. Siete de ellos (25,92%), suspendieron post *lead-in* el tratamiento por no haber bajado la carga viral más de $1\log_{10}$ o por RAM.

Los veinte pacientes restantes (74,07%) presentan las siguientes características: el 80% corresponde a hombres cuya edad media se encuentra en los 47 años y un 20% mujeres cuya edad media es de 58 años; distribución de BCP-TVP: 55%-45%; fibrosis F1-F2-F3 Y F4: 10%, 5%, 20% y 65% respectivamente; pacientes recaedores: 35%, respuesta parcial: 40%, respuesta nula 20% y 10% respuesta desconocida; el polimorfismo CC-CT-TT: 5% 75% y 15% respectivamente y el genotipo: 1-1a-1b: 5% 40% y 55% respectivamente.

Estudio de eficacia

De los veinte pacientes que iniciaron el tratamiento con la triple terapia el 20% (cuatro pacientes) lo suspendió: el 25% por RAM mientras que el 75% por carga viral o regla de parada. El 80% restante (dieciséis pacientes) completó el tratamiento: el 68,75% alcanzaron la RVS, mientras que el 31,25% sufrieron recaídas (Pellicer *et al.*, 2014).

En las tablas anexas se muestra la RVS en relación a los factores que influyen en la efectividad de la triple terapia.

TABLA 1: Relación entre la RVS expresado en número de pacientes y porcentaje () con respecto al AAD que se pautó y con respecto al genotipo del virus y el polimorfismo del paciente.

	BOCEPREVIR	TELAPREVIR	
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA	3 (27,27)	8 (72,72)	
	CC	CT	TT
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA	1 (9,09)	9 (81,82)	1 (9,09)
	1	1a	1b
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA	1 (9,09)	6 (54,55)	4 (36,36)

Al no tratarse de un ensayo clínico, no se debe interpretar los resultados como una comparación directa entre los fármacos, ya que esto se podría explicar por la no homogeneidad de los grupos en cuanto a las características basales debido a una asignación no aleatorizada de los pacientes a un tratamiento u otro.

El polimorfismo no es comparable debido al bajo número de pacientes tratados con estas características. En cuanto al genotipo, a la vista de los resultados, la RVS se alcanza en un mayor número de pacientes con el genotipo vírico 1a.

TABLA 2: Relación entre la RVS expresado en número de pacientes y porcentaje () el grado de fibrosis y la clasificación del paciente en función de la respuesta a tratamientos anteriores. Los pacientes que han sido tratados con anterioridad y han recaído y presentan además una fibrosis F4 alcanzan la RVS en un mayor número de casos.

	F1	F2	F3	F4
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA	2 (18,18)		3 (27,27)	6 (54,55)
	RECAEDOR	RESPONDEDOR PARCIAL	RESPONDEDOR NULO	RESPUESTA DESCONOCIDA
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA	6 (54,55)	3 (27,27)	1 (9,09)	1 (9,09)

El grado de fibrosis no es comparable puesto que el número de pacientes tratados no es homogéneo. La RVS se alcanza en un mayor número de pacientes que han sido tratados previamente y que son recaedores a otros tratamientos.

El tratamiento tiene reglas de parada que corresponden a las semanas, 4, 8, 12, 24 y 48. Los niveles no detectables se consiguen en un 75% en la semana 12 y un 80% en la semana 24. Se considera que se alcanza la respuesta viral sostenida

a las 24 semanas post-tratamiento, aunque algunos estudios establecen que esa RVS se produce a las 12 semanas.

Estudio de seguridad

Con el objetivo de estudiar la seguridad de BCP y TVP se procedió a recoger los efectos adversos que los pacientes manifestaban durante el tiempo que fueron tratados. Del número total de pacientes del que se disponía, 7 de ellos suspendieron el tratamiento posterior al *lead-in*, de tal forma que no estuvieron en contacto con ninguno de los dos (Pellicer *et al.*, 2014).

Una vez recogidos estos efectos, se clasificaron en función de los órganos que habían sido afectados como se recoge en la tabla 3.

Los trastornos que se producen a nivel linfático y de la sangre tienen una gran implicación en el tratamiento. Tanto la RBV, el PEG-IFN como BCP/ TVP pueden producir anemia, neutropenia y trombocitopenia.

En cuanto a la anemia, los requisitos que se han tenido en cuenta para ser recogido como efecto adverso han sido: tener los niveles de hemoglobina por debajo de 11 g/dl, en el caso de la hepatitis C se comienza a tratar cuando el nivel baja de 10 g/dl reduciendo los niveles de RBV en primer lugar, mediante trasfusión de sangre y si no es eficaz se recurre a la eritropoyetina (30% de los pacientes).

Se considera neutropenia cuando los niveles de neutrófilos bajan de 1.500 cel/ μ l. Cuando los niveles se encuentran en torno a los 500 cel/ μ l e inferior, comienza a tratarse con Filgrastim.

Finalmente, se considera trombocitopenia cuando los niveles de plaquetas se encuentran por debajo de 90.000 cel/ μ l, sin embargo, puede padecerse trombocitopenia basal porque el propio virus C la produce. Se trata con Eltrombopag solo si el número de plaquetas está por debajo de 20.000 cel/ μ l.

Uno de los efectos adversos más repetidos en los pacientes es la pérdida de peso, siendo en alguno de los casos muy significativo.

También son comunes los efectos adversos a nivel gastrointestinal con ambos fármacos, siendo más destacables con TVP. El uso de este último está asociado con la aparición de hemorroides y prurito anal a diferencia de BCP.

Relativamente comunes son los trastornos a nivel dérmico cuyo tratamiento se basa en el uso de antihistamínicos, corticoides tópicos pudiéndose añadir tratamiento sistémico en los casos más graves. Se debe tener especial control médico con los pacientes que desarrollan rash, puesto que puede ser motivo de suspensión del tratamiento, como ocurrió con uno de los pacientes del estudio.

Otros de los efectos adversos que se pueden producir son los que afectan al paciente a nivel psíquico, como insomnio o ansiedad, algunos de estos pacientes incluso requirieron ayuda psiquiátrica. Uno de los pacientes desarrolló brote psicótico.

TABLA 3: Implicación en porcentaje de los efectos adversos (expresados en porcentaje y número de personas) siendo tratado con Boceprevir o Telaprevir.

		BOCEPREVIR	TELAPREVIR
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y SISTEMA LINFÁTICO	ANEMIA	8 (72,73)	3 (33,33)
	NEUTROPENIA	9 (81,82)	4 (44,44)
	TROMBOPENIA	5 (45,45)	3 (33,33)
		11 (100)	5 (55,55)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	SÍNCOPE	2 (18,18)	
	MAREO	1 (9,09)	
	CEFALEA	1 (9,09)	2 (22,22)
	DISGEUSIA	5 (45,45)	
		8 (72,72)	2 (22,22)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	NÁUSEAS		1 (11,11)
	DIARREA	1 (9,09)	2 (22,22)
	VÓMITOS	1 (9,09)	2 (22,22)
	HEMORROIDES		1 (11,11)
	PRURITO ANAL		2 (22,22)
	HEMORRAGIA ANAL		2 (22,22)
	DOLOR ABDOMINAL	1 (9,09)	2 (22,22)
	REFLUJO		1 (11,11)
		4 (36,36)	5 (55,55)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO	PRURITO	3 (27,27)	2 (22,22)
	EZCEMA	3 (27,27)	1 (11,11)
	RASH		3 (33,33)
		5 (45,45)	5(55,55)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	ANSIEDAD	2 (18,18)	1 (11,11)
	DEPRESIÓN	1 (9,09)	1 (11,11)
	INSOMNIO	1 (9,09)	3 (33,33)
	BROTE PSICÓTICO		1 (11,11)
	CAMBIOS DE HUMOR		1 (11,11)
		2 (18,18)	4 (44,44)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS	DOLOR MUSCULAR	1 (9,09)	1 (11,11)
		1 (9,09)	1 (11,11)
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	PÉRDIDA DE PESO	10(90,91)	6 (66,67)
		10 (90,90)	6 (66,66)
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	FIEBRE	1 (9,09)	1 (11,11)
	ASTENIA	9 (81,82)	1 (22,22)
		9 (81,81)	3 (33,33)

CONCLUSIONES

En este grupo de pacientes se observa una mayor eficacia de TLP frente a BCP, aunque no se puede concluir esto ya que los grupos de pacientes tratados con cada uno no son comparables (Ubago *et al.*, 2012).

Se aprecia una mejor respuesta de los pacientes recaedores con genotipo 1a y fenotipo CT.

Es importante el seguimiento multidisciplinar de estos pacientes dado los efectos adversos que producen, puesto que un efecto adverso grave puede ser motivo de suspensión.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran la anemia, la pérdida de peso y la astenia, como se recoge en las fichas técnicas de los medicamentos y los ensayos clínicos de registro (Ubago *et al.*, 2012; Bacon *et al.*, 2011 y Jacobson *et al.*, 2011).

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2011 [acceso 29 de abril de 2014]. Disponible en: <<http://www.aemps.es>>.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207-17.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405-16.
- Pellicer M, Lebrero A, Fernández-Pacheco M, Matoses SM, Herranz C, Luque R. Efectividad y seguridad del tratamiento de la hepatitis crónica c basado en triple terapia. *Farm Hosp.* 2013;37(Suppl 1): 178
- Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Navarro Caballero JA, Márquez Peláez S. Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. Informe 1/2012. URL: <www.junta-deandalucia.es/salud/orgdep/AETSA>.