

BOCEPREVIR

► **VICTRELIS[®] (MerckSharpDohme)**

HEPATITIS C

La hepatitis es un cuadro inflamatorio del hígado cuyo origen puede ser infeccioso (tanto viral como bacteriano), inmunológico (hepatitis autoinmune) o tóxico (alcohol, setas venenosas o fármacos). Entre los virus susceptibles de provocar hepatitis, los específicamente relacionados (virus de la hepatitis, VH) se pueden agrupar en 7 tipos: A, B, C, D, E, F y G, aunque desde un punto de vista patológico, los más relevantes son A, B y C.

El cuadro clínico producido por todos ellos es muy variable, yendo desde formas completamente asintomáticas hasta cuadros graves de hepatitis fulminante o, en su forma crónica, algunas hepatitis virales (en especial la B, pero también la C y la D) se han relacionado con el desarrollo de cáncer hepático (hepatocarcinoma).

El VHC, anteriormente denominado virus de la hepatitis no-A no-B, fue identificado en 1988 y se clasifica dentro de la familia *Flaviviridae* y, específicamente, en el género *Flavivirus*. Se trata de un pequeño virus (en torno a 50 nm) con una única cadena de ARN, del que se han identificado 5 genotipos distintos. En Europa y EEUU, el más frecuente es el 1 (70% de los casos), seguido por el 2 y 3 (25%). El 4 en África del Norte y Central, el 5 en Sudáfrica y el 6 en el Sureste Asiático. En concreto, en Norte América predomina el genotipo 1a, seguido de 1b, 2a, 2b y 3a. En Europa predomina el genotipo 1b seguido de 2a, 2b, 2c y 3a.

El VHC se replica principalmente en los hepatocitos, aunque se ha sugerido la posibilidad de que también pueda hacerlo en linfocitos y monocitos. Las partículas virales circulantes se unen a receptores específicos presentes en la superficie de los hepatocitos, que habilitan la penetración del virus en el interior de la célula. Se ha sugerido que estos receptores podrían ser el *CD81* y el *SR-BI*. Sin embargo, dado que estos receptores están presentes en otros muchos tipos de células humanas, parece razonable que deban existir otros cofactores o co-receptores que resulten indispensables para justificar el tropismo específico del VHC hacia los hepatocitos.

Una vez en el interior del hepatocito, el VHC utiliza la maquinaria celular para replicarse. La expresión del ARN viral conduce a la síntesis de una única proteína (poliproteína) de gran tamaño (3.011 aminoácidos), que requiere de la acción de varias proteasas para dar lugar a las formas activas de las proteínas virales, que incluyen a tres proteínas estructurales (E) y a siete no estructurales (NS).

Las proteínas NS toman el ARN viral formando un complejo de replicación – *sistema replicón* – que es asociado a membranas ciplasmáticas modificadas. Concretamente, la proteína NS5B es una ARN polimerasa ARN dependiente que es responsable de producir la hebra de ARN complementaria – ARN(-) – que servirá de molde para fabricar las auténticas hebras de ARN viral – ARN(+), que a su vez podrán ser de nuevo replicados y traducidas, o bien empaquetados en las proteínas estructurales para formar nuevas partículas virales de VHC, que son liberadas mediante un proceso de exocitosis. La capacidad de replicación del VHC es enorme, calculándose en un billón (10^{12}) el número de nuevos virus que son capaces de ser producidos durante un día en una persona infectada.

El hecho de que se trate de un virus ARN implica que el material genético es más inestable que el de los virus con ADN, por lo que la tasa de mutaciones es, también, mucho mayor. Obviamente, eso se traduce en una mayor facilidad para desarrollar resistencias a fármacos antivirales.

La prevalencia de la hepatitis C a nivel mundial se estima alrededor del 4%, pero en poblaciones de riesgo (hemofílicos que recibieron factores de coagulación antes de 1992 y adictos a drogas por vía parenteral) se alcanzan valores que llegan al 70-90% y es responsable del 20% de las hepatitis agudas y más del 70% de las hepatitis crónicas. En España la prevalencia general se sitúa en

el 1,2-1,9%, lo que supondría un número de personas infectadas de entre 500.000 y 900.000. De hecho, la hepatitis C es la enfermedad hepática más común en nuestro país.

La mayor parte de las infecciones agudas son asintomáticas. Alrededor del 60-85% de las infecciones agudas se cronifican, de éstas, el 20% pueden evolucionar a cirrosis al cabo de 20-25 años, con un riesgo anual de evolución a carcinoma hepatocelular del 1-4%, aunque el paciente se mantenga clínicamente estable. Todo ello indica la magnitud del problema de salud pública que esta infección ocasiona. Las formas más graves y progresivas de hepatitis C aguda acontecen en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB) o el de la inmunodeficiente humana (VIH), así como en pacientes trasplantados.

La infección se transmite principalmente mediante el contacto con la sangre de una persona infectada (transfusiones no controladas de sangre y hemoderivados; uso compartido de agujas; realización de tatuajes, piercing, acupuntura, etc., siempre que el material no esté debidamente esterilizado). Se considera que es el agente causal de más del 90 % de las hepatitis postransfusionales. La transmisión por vía sexual y materno-fetal es rara, aunque posible; en concreto, la transmisión por vía sexual representa menos del 2% de los casos y se da especialmente cuando existe sangrado o erosión de las mucosas durante la relación sexual. La escasa eficacia de las vías de transmisión sexual y maternofilial sugieren que el virus de la hepatitis C (VHC) no tiene una gran capacidad infectante, a diferencia de lo que ocurre con la el VHA y, especialmente, el VHB y el VIH.

Como ya se ha indicado, tras una fase aguda inicial en la cual alrededor de un 20% de las infecciones se resuelven (negativización del VHC en sangre durante un año) de forma espontánea, la enfermedad se cronifica. La fase aguda dura entre 3 y 6 meses y no parece haber casos de curación espontánea más allá del periodo inicial de un año.

Los síntomas físicos como ictericia son raros, y el cansancio asociado a las hepatitis puede pasar inadvertido. La fase crónica puede alargarse 20 y 30 años sin más síntomas que algunas alteraciones de los marcadores hepáticos, especialmente los enzimas funcionales (transaminasas, especialmente). En los cuadros que evolucionan negativamente, se desarrolla una fase de fibrosis hepática que puede llegar a desembocar en cirrosis en unos años y posteriormente en cáncer de hígado.

El pronóstico es mejor cuanto más tempranamente se haya contraído la enfermedad, y esto independientemente de la viremia, que tampoco parece afectar a la evolución de la enfermedad y, quizá, sólo modifique lo potencialmente contagioso que es cada paciente.

A diferencia de lo que sucede con las hepatitis A y B, no se dispone por el momento de una vacuna frente a la hepatitis C y no hay evidencias que avalen la utilidad de la inmunoglobulina inespecífica. La medida más eficaz para reducir la posibilidad de contraer hepatitis postransfusional por VHC es la detección sistemática del virus en la sangre de los donantes de sangre mediante la determinación de los anticuerpos anti-VHC.

Los dos únicos fármacos que han demostrado una eficacia relativa en el tratamiento de las formas crónicas de la hepatitis C son la ribavirina y los interferones alfa-1a y 1b (como tales o pegilados: peginterferones alfa 1a y 1b). La eficacia clínica del tratamiento es definida como la eliminación del virus en sangre mantenida hasta un año después de finalizado el tratamiento.

El **interferón alfa** como tal o pegilado permite normalizar las transaminasas y disminuir la inflamación hepática en el 50% de los pacientes. Sin embargo, sólo se observa una respuesta persistente en menos de una cuarta parte de los tratados. Los pacientes más jóvenes sin cirrosis hepática y con niveles de viremia bajos son los que presentan una respuesta más favorable.

La **ribavirina** es un peculiar fármaco que dispone probablemente del espectro antiviral más amplio de todos los conocidos hasta ahora. Actúa tanto sobre virus ARN como ADN, destacando los virus gripales (tipos A y B) y los virus sincitiales respiratorios. También ha mostrado actividad frente a herpesvirus, retrovirus, virus de la hepatitis C y virus de la fiebre Lassa (un arenavirus), entre otros.

En general, la adición de ribavirina parece incrementar entre tres y diez veces la respuesta al interferón alfa en los pacientes afectados por hepatitis C crónica. De ahí que la combinación de ribavi-

rina con peginterferón alfa 1a o 1b (que han desplazado a las formas no pegiladas, por su mayor comodidad de uso) se haya convertido en el tratamiento estándar. De hecho, es el único utilizado. La eficacia global de la combinación supera ligeramente el 50% dependiendo del tipo de virus. En general, el virus 1b es el más difícil de curar y requiere tratamientos prolongados, de hasta un año. La respuesta es aproximadamente 50% para el genotipo 1, mientras que llega al 80% para los genotipos 2 y 3; en estos últimos se realiza tratamiento durante 6 meses.

ACCIÓN Y MECANISMO

El boceprevir es un agente antiviral, que actúa selectivamente previniendo la replicación de los virus de la hepatitis C (VHC). Ha sido autorizado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

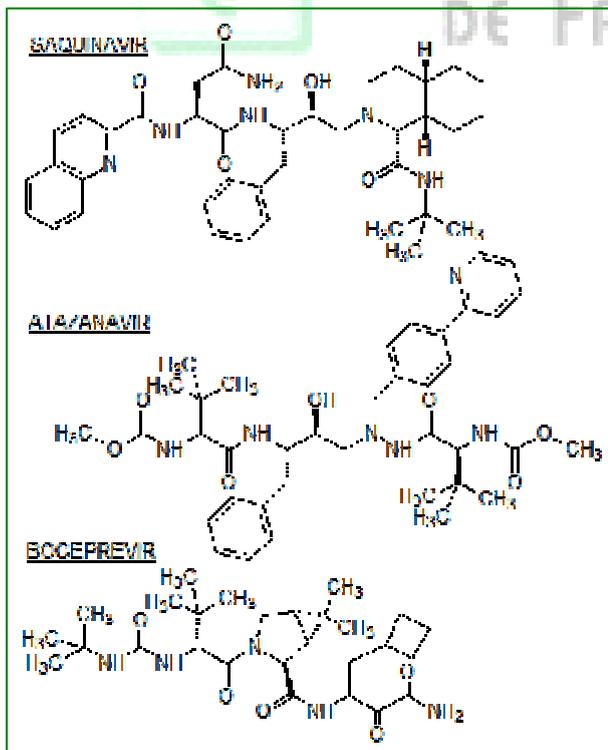
El fármaco actúa inhibiendo específicamente la proteasa NS3 implicada en el fraccionamiento de la poliproteína que es codificada por el ARN viral, impidiendo por tanto la replicación del VHC. Concretamente, el boceprevir se une de forma selectiva y reversible al sitio activo de la proteasa NS3 (Ser139), través de un resto cetoamida, bloqueándolo.

La importancia que tiene este bloqueo enzimático viene determinada por el propio proceso de replicación del VHC en los hepatocitos humanos, ya que una vez en el interior estos, el VHC utiliza la maquinaria celular para replicarse. La NS3 es una de las tres proteasas no estructurales (NS) codificada por el ARN del VHC; su acción resulta trascendental para fragmentar la poliproteína formada por 3.011 aminoácidos que contiene las 10 proteínas – estructurales (S) o no (NS) – del VHC, para dar lugar a las formas funcionales de las proteínas virales y formar el complejo de replicación o *replicón*, implicado en la producción de nuevas hebras de ARN viral que serán encapsuladas en la cápside proteica.

El grado de capacidad inhibitoria sobre la proteasa NS3 no es igual para todos los genotipos de VHC. En este sentido, es máximo para el 1a y el 1b, pero es dos veces menor para 3a y tres veces menor para el 2a.

La resistencia del VHC al boceprevir se asocia a mutaciones únicas localizadas en diferentes posiciones (V36, Q41, F43, T54, Q86, S122, A150,

R155, A156, V170 y E176), que reducen en varias veces la sensibilidad al fármaco. La incorporación de una segunda mutación puntual, en especial de la A156T, llega a reducir la sensibilidad en 80 veces. En los estudios clínicos realizados sobre genotipo 1b, la incidencia de cepas variantes resistentes afectó al 15% de los pacientes.



ASPECTOS MOLECULARES

Boceprevir actúa como un falso sustrato para la proteasa NS3 del VHC. Emula una cadena peptídica, que se une al sitio activo del enzima mediante un enlace covalente, bloqueándolo.

El fármaco está conceptualmente relacionado con otros inhibidores de proteasas virales, como la del VIH. En concreto, boceprevir guarda cierta familiaridad química con el atazanavir y, especialmente, con el atazanavir.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad del boceprevir en la indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante dos ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo, tanto en pacientes *naïve* (no tratados previamente con fármacos antivirales específicos) como en aquellos tratados con anterioridad pero con resultados no satisfactorios.

El estudio SPRINT-2 (Podard, 2011) fue llevado a cabo sobre un total de 1.099 pacientes con hepatitis C crónica compensada, confirmada mediante biopsia, **que no habían sido tratados previamente** con antivirales específicos, y con una carga viral = 10.000 UI/ml de virus de la hepatitis C (VHC) del genotipo 1, que no estaban coinfectados por virus de la hepatitis B (VHN) y/o por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El 60% de los pacientes eran varones, un 82% de raza caucásica, un 14% de raza negra y un 4% de otras; mediana de edad de 50 años (un 86% con 40 o más años), un 92% con una carga viral = 400.000 UI/ml y con genotipos 1b en un 50%, 1a 36% y 1 (no determinado) el restante 15%.

Todos los pacientes recibieron un tratamiento preliminar de cuatro semanas, consistente en peginterferón alfa 2b (1,5 mg/kg/semana, SC) y ribavirina (600-1400 mg/día, según peso, oral). A continuación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento:

- PR48: peginterferón alfa 2b y ribavirina durante 44 semanas adicionales (total del tratamiento: 48 semanas, incluyendo las 4 del tratamiento preliminar común), más el placebo correspondiente al boceprevir.
- TGR (tratamiento guiado según la respuesta del paciente): Peginterferon alfa 2b y ribavirina, más boceprevir (800 mg(8 h, oral), durante 24 semanas:
 - o Seguimiento de placebo, si la carga viral a la semana 8ª de tratamiento fue indetectable
 - o Seguimiento de terapia estándar (peginterferón alfa 2b y ribavirina) durante 20 semanas adicionales, en el caso de carga viral detectable a la semana 8ª.
- B/TR48: boceprevir, interferón alfa 2b y ribavirina, durante 44 semanas.

Como variable principal de eficacia se utilizó la *respuesta virológica sostenida* (RVS), definida como la inexistencia de carga viral detectable durante al menos 24 semanas tras el final del tratamiento.

Los resultados mostraron los siguientes valores de respuesta virológica sostenida (RVS):

- Pacientes caucásicos (blancos): 40,2% (PR48), 66,8% (TGR) y 68,5% (B/TR48).
- Pacientes de raza negra: 23,1% (PR48), 42,3% (TGR) y 52,7% (B/TR48).
- Global (todos los pacientes): 37,7% (PR48), 63,3% (TGR) y 66,1% (B/TR48).

La tasa de recidivas, definida como el porcentaje de pacientes que presentaban carga viral detectable al final del seguimiento (24 semanas) pero no al final del tratamiento, fue del

- Pacientes blancos: 22,8% (PR48), 9,1% (TGR) y 7,8% (B/TR48).
- Pacientes negros: 14,3% (PR48), 12,0% (TGR) y 17,1% (B/TR48).
- Global: 22,2% (PR48), 9,3% (TGR) y 9,1% (B/TR48).

Considerando la carga viral de partida (previa al tratamiento), la respuesta viral sostenida fue del:

- = 400.000 UI: 80,8% (PR48), 78,1% (TGR) y 88,0% (B/TR48).
- > 400.000 UI: 34,4% (PR48), 61,9% (TGR) y 64,5% (B/TR48).

Igualmente, la respuesta virológica sostenida según el genotipo viral fue del:

- 1a: 35,0% (PR48), 59,2% (TGR) y 63,1% (B/TR48).
- 1b: 40,5% (PR48), 66,4% (TGR) y 69,9% (B/TR48).
- 1 (indeterminado): 40,0% (PR48), 69,1% (TGR) y 67,4% (B/TR48).

En los pacientes tratados boceprevir (TGR o B/PR48), la respuesta virológica sostenida fue del:

- Pacientes respondedores precoces (carga viral indetectable a la 8ª semana de tratamiento): 96,3% (TGR) y 96,3% (B/TR48).
- Pacientes respondedores tardíos (carga viral detectable a la 8ª semana de tratamiento): 96,3% (TGR) y 75,3% (B/TR48).

En todos los casos, las diferencias entre el tratamiento con boceprevir (TGR o B/TR48) fueron estadísticamente significativas vs. tratamiento sin boceprevir (TR48).

Por su parte, estudio RESPOND-2 (Bacon, 2011) se realizó sobre 403 pacientes con hepatitis C crónica compensada, confirmada mediante biopsia, **que habían sido tratados previamente con interferón alfa y ribavirina** y que habían tenido una respuesta virológica parcial (carga viral detectable pero con una reducción de más de 100 veces la carga viral) a las 12 semanas de tratamiento (36% de los pacientes estudiados) o que habían recidivado desde una carga viral indetectable (64%). El resto de las características patológicas de los pacientes fueron similares al estudio anterior (SPRINT-2). El 67% de los pacientes eran varones, un 85% de raza blanca, un 12% de raza negra y un 3% de otras; mediana de edad de 53 años (un 96% con 40 o más años), un 95% con una carga viral = 400.000 UI/ml y con genotipos 1a en un 47%, 1b 44% y 1 (no determinado) el restante 9%.

Todos los pacientes recibieron un tratamiento preliminar de cuatro semanas, consistente en peginterferón alfa 2b (1,5 ?g/kg/semana, SC) y ribavirina (600-1400 mg/día, según peso, oral). A continuación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento:

- PR48: peginterferón alfa 2b y ribavirina durante 44 semanas adicionales, más el placebo correspondiente al boceprevir.
- TGR (tratamiento guiado según la respuesta del paciente): Peginterferon alfa 2b y ribavirina, más boceprevir (800 mg(8 h, oral), durante 32 semanas:
 - o Seguimiento de placebo, si la carga viral a la semana 8ª de tratamiento fue indetectable
 - o Seguimiento de terapia estándar (peginterferón alfa 2b y ribavirina) durante 12 semanas adicionales, en el caso de carga viral detectable a la semana 8ª.
- B/TR48: boceprevir, interferón alfa 2b y ribavirina, durante 44 semanas.

Los resultados mostraron los siguientes valores de respuesta virológica sostenida (RVS):

- Pacientes no respondedores previamente: 7% (PR48), 40% (TGR) y 52% (B/TR48).
- Pacientes con recidivas: 29% (PR48), 69% (TGR) y 75% (B/TR48).
- Pacientes blancos: 23,5% (PR48), 58,3% (TGR) y 68,3% (B/TR48).
- Pacientes negros: 8,3% (PR48), 61,1% (TGR) y 52,6% (B/TR48).
- Global (todos los pacientes): 21,3% (PR48), 58,6% (TGR) y 66,5% (B/TR48).

Considerando la carga viral de partida (previa al tratamiento), la respuesta viral sostenida fue del:

- = 400.000 UI: 50,0% (PR48), 100% (TGR) y 71,4% (B/TR48).
- > 400.000 UI: 18,9% (PR48), 58,8% (TGR) y 66,2% (B/TR48).

En los pacientes tratados boceprevir (TGR o B/PR48), la respuesta virológica sostenida fue del:

- Pacientes respondedores precoces (carga viral indetectable a la 8ª semana de tratamiento): 88,7% (TGR) y 97,3% (B/TR48).
- Pacientes respondedores tardíos (carga viral detectable a la 8ª semana de tratamiento): 96,3% (TGR) y 80,0% (B/TR48).

Considerando globalmente los datos de los dos ensayos (EMA, 2011) según el polimorfismo genético del genotipo 1 del VHC, tipificable en tres variedades (CC, CT y TT), los datos globales de respuesta virológica sostenida fueron del:

- CC: 72,7% (PR48), 81,0% (TGR) y 79,2% (B/TR48).
- CT: 26,2% (PR48), 63,6% (TGR) y 71,8% (B/TR48).
- TT: 31,9% (PR48), 54,7% (TGR) y 62,9% (B/TR48).

Desde el punto de vista de la seguridad, los eventos adversos más frecuentemente registrados con boceprevir fueron de naturaleza hematológica y digestiva. En concreto, se registró anemia (49% B/PR48 vs. 29% PR48), neutropenia (23/18%), náusea (45/40%), diarrea (23/18%), vómitos (18/11%), disgeusia¹ (37/15%), escalofríos (33/29%) y sequedad de boca (11/9%).

La incidencia de efectos adversos graves (grado 3 o 4) fue del 11/8% (13/10% para pacientes *naïve* y 14/5% en pacientes pretratados con PR), siendo el porcentaje de pacientes a los que se suspendió el tratamiento por la incidencia de eventos adversos 13/12% (esta diferencia no fue signi-

¹ Distorsión del sabor, o percepción de un sabor en ausencia de la sustancia que debería haberlo provocado.

ficativa). La incidencia de anemia grave (<8,5 g/dl de hemoglobina) fue del 7/3% y la de neutropenia grave (<0,5.10⁹/L) del 7/4%.

ASPECTOS INNOVADORES

El boceprevir es un agente antiviral, que actúa selectivamente previniendo la replicación de los virus de la hepatitis C (VHC), mediante la inhibición de la proteasa NS3 implicada en el fraccionamiento de la poliproteína que es codificada por el ARN viral. Ha sido autorizado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

La resistencia del VHC al boceprevir se asocia a mutaciones únicas localizadas en diferentes posiciones, que reducen en varias veces la sensibilidad al fármaco. La incorporación de una segunda mutación puntual, en especial de la A156T, llega a reducir la sensibilidad en 80 veces. En los estudios clínicos realizados sobre genotipo 1b, la incidencia de cepas variantes resistentes afectó al 15% de los pacientes.

Los datos aportados por los dos estudios clínicos pivotaes o principales indican claramente que la adición del fármaco a la única terapia estándar actualmente existente (interferón o peginterferón alfa, más ribavirina) mejora notablemente la respuesta, cuantificada como *respuesta virológica sostenida (RVS)*, ampliando entre un 30% y un 40% la respuesta, con una elevada significación tanto estadística como clínica.

Por otro lado, los pacientes *naïve* (no tratados previamente) se benefician de un acortamiento de la duración del tratamiento estándar, pasando de 48 a 28 semanas, con mejora en la eficacia y en la seguridad (se ahorran 20 semanas de tratamiento con interferón alfa y ribavirina). Asimismo, la eficacia de la adición de boceprevir al tratamiento estándar en pacientes parcialmente refractarios a éste o en aquellos que experimentan recidivas tras él, también ha sido robustamente demostrada, lo que amplía sustancialmente el abanico de pacientes potencialmente beneficiados.

Desde el punto de vista de la seguridad, el boceprevir supone – no hay que olvidar que se utiliza **además** del tratamiento estándar, no en lugar de éste – un incremento significativo de la incidencia de efectos adversos, incluyendo los más graves, si bien la tasa de suspensiones del tratamiento por este motivo no es significativamente diferente del tratamiento estándar. De todos ellos, el principal problema es la anemia, que requiere la administración de epoetina o análogos, con el consiguiente aumento de efectos adversos, de molestias para el paciente y de los costes del tratamiento.

A estas incuestionables aportaciones hay que poner, sin embargo, algunos peros. El primero tiene que ver con la exclusión de los ensayos clínicos de pacientes completamente refractarios al tratamiento estándar, algo lógico desde el punto de vista ético y científico, pero que mantiene un “agujero” significativo en el tratamiento de esta patología. La segunda exclusión de pacientes no es menos importante, ya que se trata de aquellos que están coinfectados por uno o varios de otros virus patológicamente muy importantes, como son el de la hepatitis B (VHB) y el de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por último, desconocemos en este momento la relevancia clínica que pueda llegar a tener la aparición de cepas resistencia de VHC al boceprevir, cuando éste se emplee de forma mucho más generalizada.

Con todo, sin duda alguna la incorporación del boceprevir al arsenal terapéutico debe ser valorada como una innovación importante, por todo lo indicado anteriormente y, especialmente, porque no existe actualmente ninguna otra alternativa disponible (aunque el telaprevir, de Janssen Cilag, ha sido autorizado por el EMA en julio de 2011). Es importante tener en cuenta que la prevalencia de la hepatitis C en España se sitúa en el 1,2-1,9%, lo que supondría un número de personas infectadas de entre 500.000 y 900.000, haciendo que sea la enfermedad hepática más común en nuestro país. Habida cuenta de que hasta un 85% de las infecciones agudas se cronifican y que de éstas, en torno al 20% pueden evolucionar a cirrosis al cabo de 20-25 años, con un riesgo anual de evolución a carcinoma hepatocelular del 1-4%, haber mejorado en 30-40 puntos porcen-

tuales las tasas de respuesta virológica sostenida supone un notable avance en términos terapéuticos y de salud pública.

La aparición del boceprevir como cabeza de serie de una nueva línea de agentes antivirales frente al VHC basada en la inhibición de las proteasas del VHC implicadas en la activación de las proteínas virales, evoca un evidente paralelismo farmacológico y terapéutico con la introducción a mediados de los años 90 del pasado siglo de los inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir, etc.), que revolucionaron la terapia del SIDA, permitiendo el desarrollo de las denominadas TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad).

BIBLIOGRAFÍA

- **Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators.** Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13): 1207-17.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visitada el 24 de noviembre de 2011).
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR).* Victrelis. EMA/431387/2011; EMEA/H/C/002332. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 25 de noviembre de 2011).
- **Pawlotsky JM.** Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology.* 2011; 53(5): 1742-51.
- **Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators.** Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13): 1195-206.
- **Soriano V, Vispo E, Poveda E, Labarga P, Martín-Carbonero L, Fernandez-Montero JV, Barreiro P.** Directly acting antivirals against hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(8): 1673-86.
- **Vermehren J, Sarrazin C.** New hepatitis C therapies in clinical development. *Eur J Med Res.* 2011; 16(7):303-14.

VALORACIÓN

BOCEPREVIR	
▶ VICTRELIS (MerckSharpDohme)	
Grupo Terapéutico (ATC): J05AE. TERAPIA ANTIINFECCIOSA, USO SISTÉMICO. Antivirales: inhibidores de la proteasa.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo.	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar.	???
Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar. Supone la incorporación de una nueva vía terapéutica. Reduce la duración del tratamiento en una fracción importante de pacientes. Se asocia con otros tratamientos actualmente en vigor. Es útil en cuadros parcialmente refractarios a los tratamientos actuales.	?
Novedad molecular: Presenta un mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.	?

FÁRMACOS INDICADOS EN HEPATITIS C Y REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ²	Año
Ribavirina	Rebetol	Merck Sharp Dohme	1999
Interferón alfa-2a	Roferon A	Roche	2000
Interferón alfa-2b	Intron A	Merck Sharp Dohme	2000
Peginterferón alfa-2a	Pegasys	Roche	2002
Peginterferón alfa-2b	Pegintron	Merck Sharp Dohme	2002

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste del tratamiento ³
---------	-------	------------------------------------

² Comercializador actual

³ Se especifican los costes directos del boceprevir para las dos pautas recomendadas. La primera (solo para pacientes que no hayan recibido tratamiento previo para la hepatitis C, y sin ARN del VHC detectable en suero tras 8 semanas de tratamiento) consiste en 4 semanas solo con ribavirina y peginterferón alfa, seguido de 24 semanas de tratamiento conjunto de boceprevir con ribavirina y

Boceprevir	800 mg/8 h (oral)	24 semanas: 19.218,66 € 32 semanas: 25.624,88 €
-------------------	-------------------	--



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS

peginterón alfa, tras; la segunda pauta (resto de pacientes), peginterferón alfa y rabavirina las primeras cuatro semanas, adición de boceprevir durante 32 semanas más, y 12 semanas adicionales solo con peginterferón alfa y rabavirina.