

# NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL VHC

A. Gila, L. Rodríguez, J. Salmerón

CIBERehd y Unidad Clínica Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

## Introducción

Aproximadamente el 3% de la población mundial está infectada con el virus de la hepatitis C (VHC), lo que representa alrededor de 175 millones de personas, con 3-4 millones de nuevas infectados cada año<sup>1</sup>. Alrededor del 70% desarrollan una hepatitis C crónica y aproximadamente el 20% terminan en una cirrosis hepática en un plazo de 20 años. La tasa de mortalidad después de haber desarrollado la cirrosis hepática es del 2% al 5% por año<sup>1</sup>. Actualmente la principal indicación de trasplante hepático en países occidentales es la hepatopatía crónica por VHC<sup>2</sup>.

Con el tratamiento actual, consistente en la combinación de interferón pegilado (IFNp) más ribavirina (RBV) administrado durante 12 o 72 semanas<sup>3</sup>, se puede curar la infección por el VHC, pero las tasas de curación no son las más deseables, y esto es debido a factores relacionados tanto con el virus (carga y genotipo), como con el paciente. Además el tratamiento en algunos casos es de larga duración y conlleva efectos secundarios algunos de ellos graves. Por todo esto, es necesario buscar nuevas formas de tratamiento basadas en los fármacos ya disponibles, pero conjuntamente investigando nuevas moléculas que permitan mejorar la respuesta, acortar la duración del tratamiento y reducir los efectos secundarios.

El poder reproducir el virus en cultivos celulares<sup>4, 5, 6</sup> nos ha permitido conocer la organización genómica del VHC así como su ciclo vital, pudiendo desarrollar agentes que actúen inhibiendo específicamente la replicación del virus<sup>7, 8, 9</sup>: inhibiendo enzimas, análogos de nucleósidos frente al ARN viral e inmunomoduladores<sup>10</sup>. La **figura 1** representa esquemáticamente el ciclo vital del VHC.

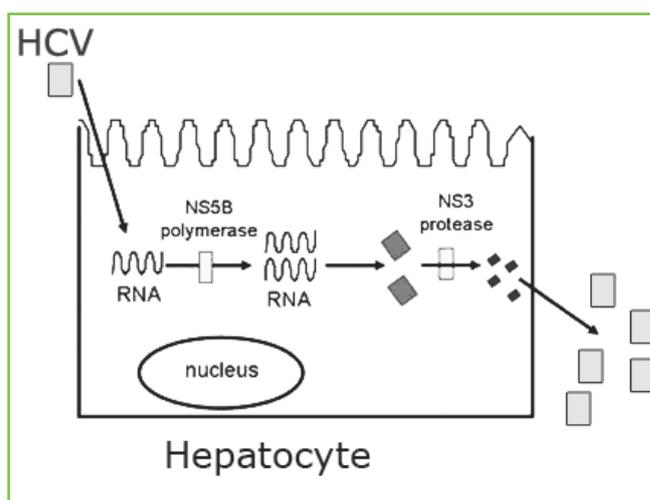


Figura 1

Ciclo vital del virus de la hepatitis C (VHC).

Actualmente hay dos enzimas virales, la NS3/4A proteasa y la NS5B polimerasa, que son los objetivos primordiales para el diseño de inhibidores específicos del VHC (**tabla 1**); varios compuestos ya han sido probados contra estas enzimas, lo cual alienta ciertas esperanzas de su uso en la práctica clínica. Otras enzimas virales, como la helicasa, la NS2 proteasa y la NS5A, hasta ahora no se han desarrollado como nuevas moléculas y sólo recientemente han sido examinados como objetivos terapéuticos. En la actualidad, estas moléculas se encuentran en diferentes fases de desarrollo y todavía no se han definido de forma adecuada la duración y las dosis óptimas de cada uno de estos agentes. Además, parece que el proceso de desarrollo será largo y que estos compuestos se añadirán inicialmente al tratamiento estándar de la hepatitis C. Uno de los problemas que se ha observado con las nuevas moléculas es la aparición de resistencias, algo similar a lo que sucede con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que parece que se podría solventar con la combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. También han presentado efectos secundarios que en algunos casos han obligado a suspender la investigación.

### CORRESPONDENCIA

Ana Gila, Luis Rodríguez, Javier Salmerón  
CIBERehd y Unidad Clínica Aparato Digestivo  
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

anagilamedina@yahoo.es

Tabla 1. Compuestos en investigación para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC).

Fármaco	Fase de estudio
<b>Interferones</b>	
Albúferón	III
<b>Derivados de ribavirina</b>	
Viramidina	III
<b>Inhibidores de serina proteasa (NS3/4a)</b>	
Telaprevir (VX-950)	III
SCH 503034	II
ITMN 191	I
BILN 206	Desarrollo parado
GS 9132/ ACH 806	Desarrollo parado
<b>Inhibidores de la ARN polimerasa análogos de nucleósido</b>	
Valopicitabina (NM 283)	III
R1626/R1479	II
PSI 6130/R7128	I
MK 608	Preclínica
<b>Inhibidores de la ARN polimerasa no análogos de nucleósido</b>	
HCV 796	II
XTL 2125	I
A 837093	Preclínica
AG 021541	Preclínica

## Inhibidores de la serina proteasa

El dominio amino-terminal de la proteína NS3 del VHC y su cofactor, el NS4A, se combinan para formar una heterodímero con actividad serina proteasa, la NS3/4A, que rompe la poliproteína VHC en 4 proteínas funcionales no estructurales, incluyendo la VHC polimerasa (NS5B) (figura 2). La replicación viral se iniciará sólo después de que todas las proteínas individuales se hayan separado de la poliproteína. La proteína NS3 también ha mostrado actividad nucleótido trifosfatasa, que es una parte incorporada de la actividad helicasa. Por lo tanto, la proteína NS3 actúa como una enzima

bifuncional con actividad tanto de una serina proteasa como de un ARN helicasa<sup>12,13</sup>.

Esta serina proteasa se ha convertido en una de las dianas que más interés ha suscitado para el desarrollo de nuevas moléculas frente al VHC que, básicamente, remedan la estructura del sustrato viral sobre el que actúa la proteasa. Así, se han desarrollado dos clases de moléculas inhibitoras de proteasas. El primer grupo está representado por inhibidores no covalentes, como ciluprevir e ITMN-191/R-7227. El segundo grupo está formado por inhibidores covalentes reversibles, también conocido como inhibidores de serina-trap. Los fármacos más prometedores de esta última clase son telaprevir (TVR)

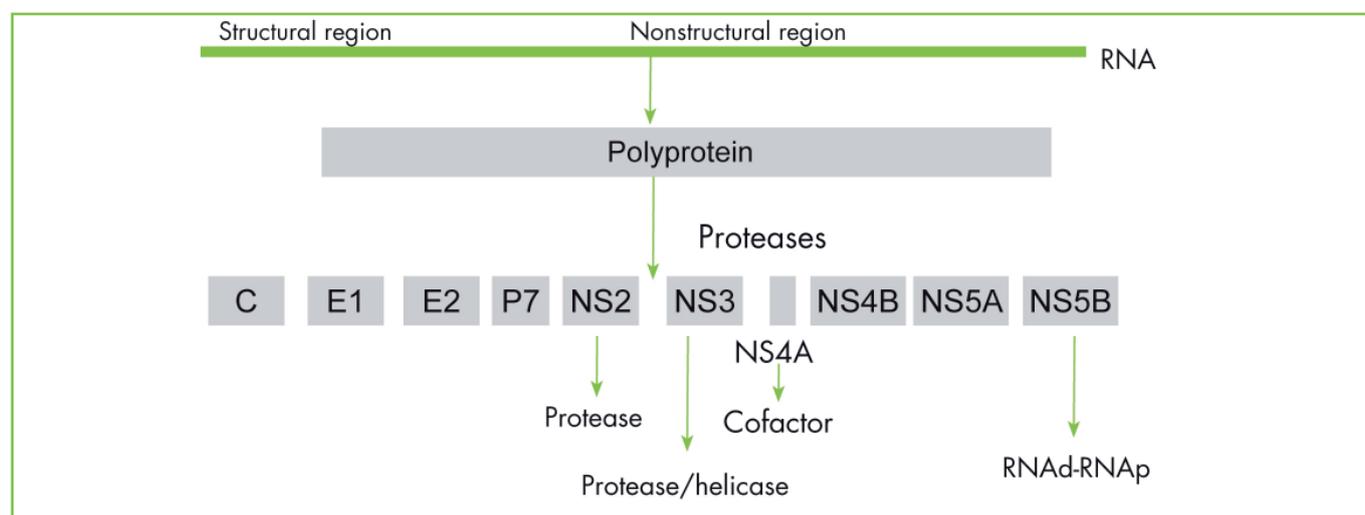
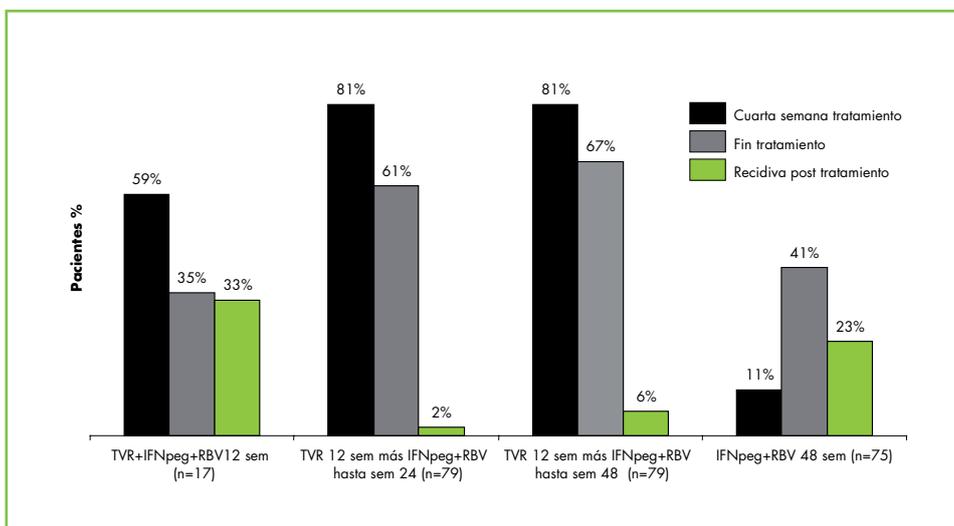


Figura 2

Genoma y proteínas del virus de la hepatitis C.



**Figura 3**

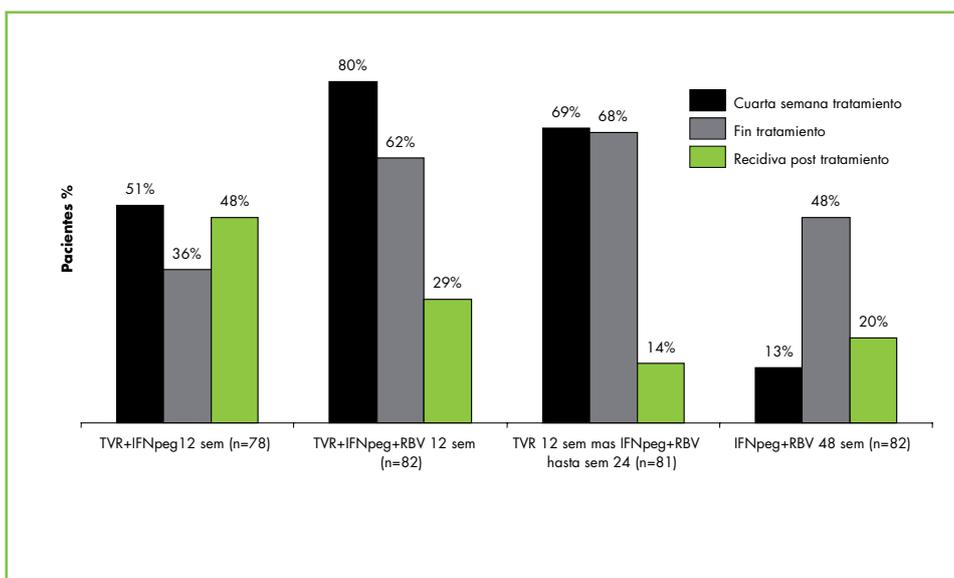
Resultados del ensayo PROVE-1 (análisis por intención de tratamiento)<sup>18</sup>. El porcentaje de pacientes con niveles de ARN sérico del virus de la hepatitis C (VHC)  $\leq 10$  UI/ mL a la semana 4 (barras rojas) y el de final de tratamiento (barras verdes) y los que tienen una recidiva de los niveles de ARN después del tratamiento (barras azules) están representados para cada grupo de tratamiento. La suspensión debido a efectos adversos ocurrió en el 18% de pacientes del grupo tratado con TVR y en el 4% del grupo control. IFNpeg = IFN pegilado; RBV=ribavirina; TVR= telaprevir.

y boceprevir<sup>14</sup> y a ellos nos vamos a referir en este apartado.

El BILN-2061 o ciluprevir, fue el primero de estos fármacos que se desarrolló y con él se consiguió reducir el ARN del VHC de modo significativo en pacientes con infección por genotipo 1 y, en menor medida, en los genotipos 2 y 3. Sin embargo, hubo de interrumpirse la investigación por toxicidad cardíaca<sup>15</sup>.

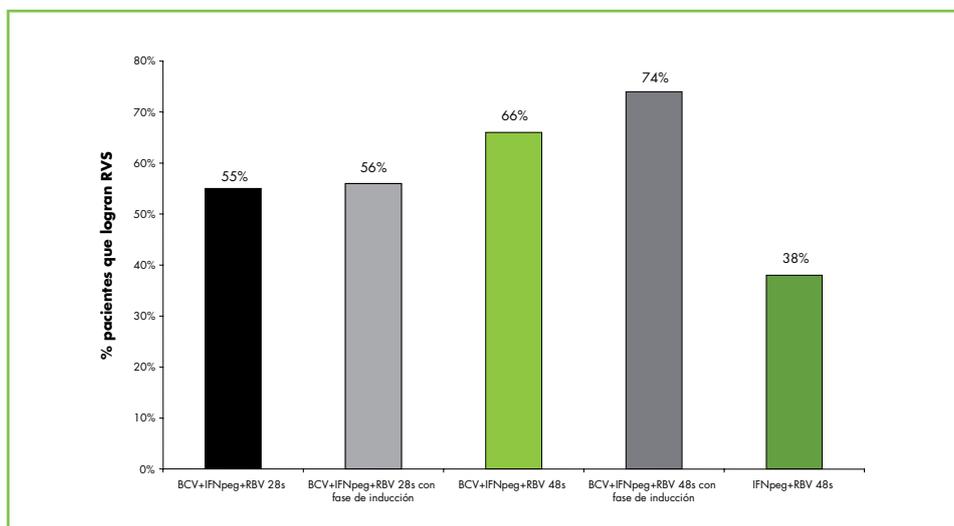
El VX-950 o telaprevir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa NS3/4A, de administración oral que se

une de forma covalente pero reversible al sitio activo de la enzima. Los principales resultados con este fármaco se han obtenido de estudios con pacientes no tratados previamente y genotipo 1<sup>16</sup>. En el estudio para definir la dosis más efectiva del fármaco se demostró que la administración de 750 mg cada 8 h lograba reducciones del ARN de hasta 4,4 log<sub>10</sub> U/ml<sup>17</sup>. No obstante, se observó en los pacientes que seguían en tratamiento durante la segunda semana, una reactivación del ARN por selección de variantes resistentes en relación con la sustitución de serina por alanina en la posición 156. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la cefalea y la dia-



**Figura 4**

Resultados del ensayo clínico PROVE-2 (análisis por intención de tratamiento)<sup>19</sup>. El porcentaje de pacientes con niveles séricos de ARN del virus de la hepatitis C (VHC)  $\leq 10$  IU/mL a la semana 4 (barras rojas) y del final de tratamiento (barras verdes) y de los que han experimentado recaída del nivel de ARN-VHC al final del tratamiento (barras azules) están representados para cada grupo de tratamiento. IFNpeg=IFN pegilado; RBV=ribavirina; TVR=telaprevir.



**Figura 5**

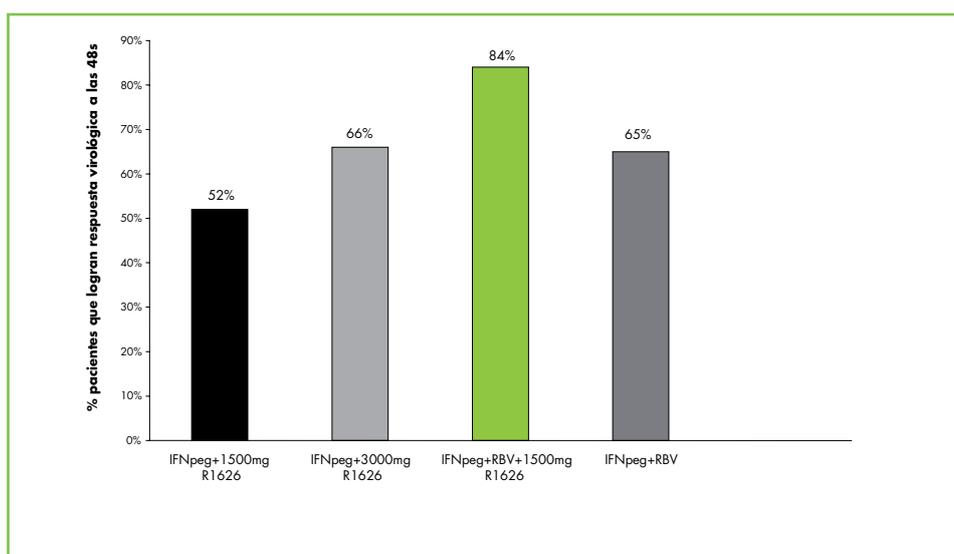
Resultados provisionales del estudio SPRINT-1 (análisis por intención de tratamiento)<sup>22</sup>. La suspensión del tratamiento por efectos adversos ocurrió entre el 9–19% de pacientes en los grupos tratados con BCV y en el 8% de pacientes en el grupo control. BCV=boceprevir; RVR=respuesta virológica rápida a las 4 semanas de tratamiento; IFNpeg=IFN pegilado; RBV=ribavirina.

rea. La combinación de telaprevir con IFN pegilado con/sin RBV evita el desarrollo de resistencias. Recientemente se han publicado datos de los ensayos clínicos fase IIIb, PROVE 1 (PROtease inhibitors for Viral Evaluation) y PROVE 2 en Estados Unidos y Europa respectivamente<sup>18,19</sup>.

En el estudio PROVE 1 (figura 3) todos los pacientes que recibieron la asociación telaprevir/IFNpeg/RBV presentaron una mayor respuesta viral rápida que el grupo control con IFNpeg y RBV (79 frente al 11%), así como una respuesta viral mayor (ARN-VHC < 10 UI/ML) a la semana 12 (70 frente a 39%). Además la tasa de respuesta virológica aumenta al prolongar el tratamiento de 24 a 48 semanas. Los efectos

adversos dermatológicos y digestivos fueron más frecuentes en los grupos tratados con telaprevir. En el PROVE 2 (figura 4) se estudió la asociación de telaprevir con IFN pegilado  $\alpha$ -2a con o sin RBV frente al tratamiento estándar en 323 pacientes naive con genotipo 1. Las tasas de respuesta viral sostenida fue mayor en los grupos tratados con telaprevir mientras que las recidivas fueron menores en los brazos que incluyeron RBV.

El TVR también se ha estudiado en combinación con IFNpeg y RBV en pacientes genotipo 1 no respondedores previamente al tratamiento estándar (ensayo PROVE-3)<sup>20</sup>. Recientemente se han presentado los resultados de 115 pacientes, a los que se administró triple terapia durante 12 semanas y se



**Figura 6**

Respuesta al final de tratamiento con R1626. ARN-VHC indetectable a las 48 semanas de tratamiento.

continuó durante 12 semanas más con IFNpeg- $\alpha$  2a + RBV. En la semana 12 tras finalizar el tratamiento, el 41% de los no respondedores al tratamiento previo y el 73% de los que recidivaron tenían el ARN del VHC indetectable. En pacientes no respondedores a tratamientos previos también se ha evaluado la triple terapia (telaprevir 750 mg/8 h + IFNpeg- $\alpha$ 2a + ribavirina) durante 12 semanas seguida de IFNpeg- $\alpha$ 2a + ribavirina. Aunque el número de pacientes que se han evaluado es muy pequeño, los resultados demuestran que casi todos los pacientes negativizan el ARN en la semana 12 con esta estrategia terapéutica<sup>21</sup>.

El SCH-503064 o boceprevir es otro fármaco inhibidor de la NS3 proteasa del VHC que ha demostrado ser seguro y con buena tolerancia cuando se ha asociado al IFNpeg. Es menos potente que el telaprevir, pero también ha demostrado tener menor toxicidad cutánea. Un estudio reciente fase III, el SPRINT-1,<sup>22</sup> ha arrojado datos preliminares muy interesantes. Se ha realizado en 520 pacientes infectados por genotipo 1 y no tratados previamente, que se distribuyeron aleatoriamente en varios grupos. En dos de ellos se administró IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV durante 4 semanas y después se añadió boceprevir (800 mg/8 h) durante 24 o 44 semanas. En otros 2 grupos se administró IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV + boceprevir durante 28 o 48 semanas. Y en el grupo control se administró el tratamiento estándar (IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV) durante 48 semanas. Los resultados disponibles son de la semana 12 tras finalizar el tratamiento en los grupos de 48 semanas de duración y de la semana 24 en los de 28 semanas. La tasa de respuesta mantenida en los 2 grupos tratados durante 28 semanas fue del 55 y el 56%. En el grupo tratado con triple tratamiento desde el comienzo, la tasa de respuesta mantenida fue del 66%, mientras que en el que fue tratado inicialmente con IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV y se añadió boceprevir en la semana 4 y hasta la semana 48, la tasa de respuesta mantenida fue del 74% (figura 5).

Actualmente está en marcha el estudio SPRINT-2, con más de 1.000 pacientes y 3 grupos de tratamiento. Durante 4 semanas se administra a todos IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV. Posteriormente se continúa hasta la semana 48 con IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV + boceprevir/placebo en 2 de los grupos. En el tercero se administra el triple tratamiento hasta la semana 28 en los pacientes en los que el ARN es negativo en la semana 8, y en los que tienen ARN positivo en la semana 8 se administra el triple tratamiento hasta la semana 28 y a partir de entonces se utiliza IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV + placebo.

## Inhibidores de la ARN polimerasa

La proteína NS5B es la principal enzima responsable de la replicación viral y por ello constituye otra diana terapéutica debido a su actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (figura 1). Se han desarrollado dos tipos de inhibidores de la ARN polimerasa: a) los análogos nucleósidos que inhiben la iniciación o elongación de la cadena de ARN, y b) los análogos no nucleósidos que bloquean la iniciación de la polimerización del ARN-VHC (tabla 1). La mayoría de estos fármacos se encuentran en fases I y II.

Valopicitabina es un fármaco que, asociado con IFNpeg- $\alpha$ 2a, presentó resultados esperanzadores en pacientes infectados por el genotipo 1, tanto naïve como no responde-

dores a tratamientos previos, ya que induce un descenso del ARN-VHC dependiente de la dosis. Sin embargo, el desarrollo de este fármaco se suspendió por la mala tolerancia y los efectos adversos gastrointestinales<sup>23</sup>.

Balapiravir o R1626 es el profármaco oral de un potente análogo de nucleósido inhibidor de la polimerasa (R1479), que es activo frente a todos los genotipos y con una barrera alta a las resistencias virales. La reducción de ARN es dependiente de la dosis, alcanzándose descensos de hasta 3,7 log<sub>10</sub> U/ml tras 14 días de monoterapia en pacientes infectados por genotipo 1 y con dosis de 1.500-4.500 mg/día<sup>24</sup>. La combinación con IFNpeg- $\alpha$ 2a y RBV tiene un efecto sinérgico, como se ha demostrado en un ensayo fase 2B en el que se incluyó a pacientes naïve infectados por genotipo 1<sup>25</sup>. Se observó que al finalizar el tratamiento, el 84% de los pacientes que recibieron triple terapia logró la negativización del ARN frente al 65% de los tratados con el régimen estándar (figura 6). El efecto adverso más frecuente, pero reversible, fue la toxicidad hematológica (neutropenia), especialmente con las dosis más altas de balapiravir, y no se desarrollaron resistencias al fármaco.

R7128 es otro análogo de nucleósido inhibidor de la polimerasa de administración oral y que tiene efectos aditivos cuando se añade al tratamiento estándar. Se han realizado estudios tanto en pacientes con genotipo 2<sup>6</sup> y con genotipos 2/3 y no respondedores<sup>27</sup>, obteniéndose buenos resultados preliminares. Entre los inhibidores no análogos de nucleósidos se han desarrollado varias moléculas, aunque la mayoría de ellas no han pasado a fases más avanzadas de la investigación por falta de eficacia, o por efectos secundarios o por la aparición de resistencias.

## Inhibidores de la ciclofilina

La ciclofilina B participa en la replicación viral del VHC uniéndose y estimulando a la ARN polimerasa<sup>16</sup>. Se ha observado que los inhibidores de la ciclofilina, como la ciclosporina A, tienen actividad frente al VHC, pero su efecto inmunodepresor impide su desarrollo como antiviral. Así pues se han desarrollado derivados de la ciclosporina sin el efecto inmunodepresor para el tratamiento de la infección por VHC.

DEBIO-025 es uno de estos fármacos que han demostrado reducciones significativas de la carga viral cuando se asocia IFNpeg e impide la unión NS5B-ARN-VHC y la polimerización del ARN-VHC al inhibir la ciclofilina B<sup>28</sup>.

En resumen, el futuro del tratamiento de la hepatitis crónica C incluye el IFNpeg, la RBV y alguno de los nuevos antivirales usados en combinación y probablemente durante periodos de tiempo más cortos que el del régimen estándar. Todo ello con el objetivo de evitar periodos de inhibición subóptima de la replicación viral que permitieran el desarrollo de cepas resistentes<sup>16</sup>. Una de las combinaciones que resulta más atractiva es la de un inhibidor de la polimerasa con uno de la proteasa. Estudios realizados in vitro con fármacos que todavía no se han analizado adecuadamente en pacientes, concluyen que la combinación de fármacos consigue disminuir de manera significativa la tasa de resistencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koziel M, Peters M. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med* 2007; 356:1445–54.
2. Sharma P, Lok A. Viral hepatitis and liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2006; 26:285–97.
3. Fried M, Hadziyannis S. Treatment of chronic hepatitis C infection with peg-interferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis* 2004; 24(Suppl 2): 47–54.
4. Lohmann V, Körtner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285:110–3.
5. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005; 11:791–6.
6. Horscroft N, Lai V, Cheney W, et al. Replicon cell culture system as a valuable tool in antiviral drug discovery against hepatitis C virus. *Antivir Chem Chemother* 2005; 16:1–12.
7. Di Bisceglie A, McHutchison J, Rice C. New therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35:224–31.
8. Keeffe E. Future treatment of chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2007;12: 1015–25.
9. Soriano V, Madejon A, Vispo E, et al. Emerging drugs for hepatitis C. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13:1–19.
10. Pawlotsky J. Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets. *J Hepatol.* 2006; 44: S10-3
11. Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison J. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132:1979–98.
12. Wardell A, Errington W, Ciaramella G, Merson J, McGarvey M. Characterization and mutational analysis of the helicase and NTPase activities of hepatitis C virus full-length NS3 protein. *J Gen Virol* 1999; 80:701–9.
13. Borowski P, Schalinski S, Schmitz H. Nucleotide triphosphatase/helicase of hepatitis C virus as a target for antiviral therapy. *Antiviral Res* 2002; 55:397–412.
14. De Francesco R, Carfi A. Advances in the development of new therapeutic agents targeting the NS3-4A serine protease or the NS5b RNA dependent RNA polymerase of the hepatitis C virus. *Adv Drug Del Rev* 2007; 59:1242–62.
15. Hinrichen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology*. 2004;127:1347-55.
16. Zeuzem S, Nelson DR, Marcellin P. Dynamic evolution of therapy for chronic hepatitis C: how will novel agents be incorporated into the standard of care? *Antiviral Ther.* 2008;13:747-60.
17. Reesink H, Zeuzem S, Weegink C, et al. Final results of a phase 1b, multiple dose study of VX950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology.* 2005;44 Suppl 1:234<sup>o</sup>.
18. Mc Hutchinson J, Everson GT, Gordon SC, Jacobson I, Kauffman R, Mc Nair L et al. PROVE 1: results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in treatment naïve subjects with hepatitis C. *Hepatology* 2008; 48:S4.
19. Dusheiko G, Hezode C, Pol S, Goeser T, Bronowick JP, Bourliere M et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon  $\alpha$ -2a with or without ribavirin. Further interim analysis results of the PROVE 2 study. *J Hepatol.* 2008; 48: S4.
20. McHutchinson JG, Shiffman ML, Terrault N, et al. A phase 2b study of telaprevir with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in hepatitis C genotype 1 null and partial responders and relapsers following a prior course of peginterferon  $\alpha$ -2a/b and ribavirin therapy: PROVE3 interim results. *Hepatology.* 2008; 48 Suppl:431A.
21. Shiffman ML, Berg T, Poordad FF, et al. A study of telaprevir combined with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in subjects with well documented non response or relapse after previous peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin treatment: Interim analysis. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:1135A.
22. Kwo E, Lawitz E, McCone J, Schiff, E, Vierling J, Pound D et al. Interim results from HCV, SPRINT-1: RVR/EVR from phase 2 study of Boceprevir plus peginteron (peginterferon  $\alpha$ -2b)ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 CHC. *J Hepatol.* 2008; 48 Suppl 2): S372.
23. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. Review article: novel therapeutic options for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:866-84.
24. Roberts S, Cooksley G, Dore G, et al. Results of a phase 1B multiple dose study of R1626, a novel nucleoside analogue targeting HCV polymerase in chronic HCV genotype 1 patients. *Hepatology* 2006; 44 Suppl 1:692A.
25. Nelson D, Pockros PJ, Godofsky E, et al. High end-of-treatment response (84%) after 4 weeks of R1626, peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin followed by a further 44 weeks of peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 2:S371.
26. Lalezari J, Gane E, Rodriguez-Torres M, et al. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase R7128 with Peg-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500 mg bid for 28 days. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 2:S29.
27. Gane EJ, Rodríguez-Torres M, Nelson DR, et al. Antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 HCV genotype 2 and 3 prior non-responders: interim results of R7128 1500 mg bid with PEG-IFN and ribavirin for 28 days. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:1024A.
28. Flisiak R, Horban A, Gallay P, Bobardt M, Selvarajah S, Wiercinska-Drapalo A et al. The cyclophilin inhibitor Debio025 shows potent anti-hepatitis C effects in patients coinfecting with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology.* 2008; 47: 817-26.