

RESULTADOS PRELIMINARES DE UN NUEVO FÁRMACO ORAL CONTRA LA HEPATITIS C

Su administración una vez al día hace de TMC435 un candidato prometedor entre los inhibidores de la proteasa del VHC de segunda generación

Juanse Hernández

La reciente aprobación de los dos primeros antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C, boceprevir (Victrelis™) y telaprevir (Incivek™), por la Agencia de la Alimentación y el Medicamento de EE UU (FDA, en sus siglas en inglés) y, en un futuro muy próximo, por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, en sus siglas en inglés), supone una nueva era en el tratamiento anti-VHC. Aunque añadir uno de los dos fármacos al tratamiento estándar proporciona tasas de curación más elevadas y la posibilidad de reducir la duración de la terapia en muchos de los pacientes, el número elevado de pastillas y la toma de tres veces al día son un obstáculo para su uso en la práctica clínica, que deberán superar los medicamentos de nueva generación que están actualmente en investigación.

Varios ensayos clínicos en curso están evaluando nuevos fármacos contra la hepatitis C de administración oral y una sola toma diaria. Este es el caso de TMC435, un inhibidor de la proteasa del VHC, desarrollado de forma conjunta por Medivir y Tibotec, cuyos resultados preliminares a 48 semanas muestran que agregar este nuevo medicamento a interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) no sólo es seguro y eficaz, sino que ofrece tasas de respuesta virológica sostenida a la semana 4 más elevadas que las observadas en pacientes que únicamente toman el tratamiento estándar.

El estudio ASPIRE es un ensayo de fase 2b, a doble ciego, de distribución aleatoria y controlado con placebo que evalúa el efecto de TMC435 en combinación con IFN-PEG y RBV en 462 personas infectadas por el genotipo 1 del VHC (uno de los más difíciles de tratar) que habían recibido con antelación y sin éxito tratamiento contra la hepatitis C. El estudio incluyó a pacientes que, con respecto a los resultados del tratamiento previo, habían sido respondedores parciales (personas que experimentaron un descenso de más de 2log de la carga viral del VHC a la semana 12, pero que no alcanzaron la indetectabilidad al finalizar la terapia), respondedores nulos (personas que presentaron sólo un descenso inferior a 2log a la semana 12), y también pacientes recidivantes (con viremia del VHC indetectable al concluir el tratamiento y que mostraron rebote viral

antes de alcanzar las 24 semanas), de los cuales, 287 (62%) tenían enfermedad hepática avanzada: fibrosis periportal o septal y cirrosis en el momento de entrada al estudio (estadios F2-F4 según la escala Metavir).

Los participantes fueron distribuidos de forma equitativa a 1 de los 7 grupos diferentes de tratamiento: 6 de combinación triple (TMC435, IFN-PEG y RBV) y 1 de terapia estándar. El fármaco experimental fue administrado una vez al día a una dosis de 100mg o 150mg durante 12, 24 o 48 semanas en combinación con IFN-PEG y RBV. El tratamiento estándar se prolongó en todos los pacientes hasta la finalización del estudio, a la semana 48.

Los resultados que ahora se dan a conocer corresponden al análisis interino llevado a cabo en el momento en que todos los pacientes habían completado las 48 semanas de terapia o la habían interrumpido de forma prematura. Se trata de un análisis por intención de tratamiento que incluyó a todos los pacientes distribuidos de forma aleatoria que tomaron, como mínimo, una dosis de la medicación del estudio. Los datos relativos a la respuesta virológica sostenida a la semana 4 (RVS4: carga viral del VHC indetectable 4 semanas después de concluir el tratamiento) fueron disponibles para un 94% de los participantes incluidos en los grupos de TMC435 y un 84% de las personas que recibieron placebo.

En comparación con las personas que tomaron el tratamiento estándar y el placebo, todos los subgrupos de pacientes a los que se administró TMC435 (independientemente de la dosis o la duración) lograron tasas de respuesta virológica más altas.

En términos de respuesta virológica, no se apreciaron diferencias relevantes entre los grupos que recibieron la dosis de 150mg de TMC435 durante 12, 24 y 48 semanas. Al final del tratamiento, un 92%, un 83% y un 71% de los recidivantes, respondedores parciales y respondedores nulos a un tratamiento anterior, respectivamente, que tomaron TMC435 consiguieron niveles indetectables de carga viral del VHC, en comparación con un 70%, un 17% y un 25% de las personas a las que se administró placebo.

Cuatro semanas después de concluir la terapia, un 88%, un 77% y un 57% de los pacientes recidivantes, respondedores parciales y respondedores nulos a un tratamiento previo, respectivamente, que habían tomado 150mg de TMC435 una vez al día continuaban teniendo la carga viral indetectable (o respuesta virológica sostenida a la semana 4), en comparación con sólo un 50%, 11% y 23% de las personas recibieron el placebo.

De acuerdo con el comunicado de prensa, TMC435 fue habitualmente seguro y bien tolerado, y la incidencia general de efectos secundarios fue similar en todos los grupos de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o 2; los más graves se produjeron en un 6,1% de las personas que tomaron placebo y en un 8,3% de los participantes que recibieron TMC435, no observándose diferencias significativas según la dosis utilizada.

Los efectos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento se dieron en un 4,5% de los participantes a los que se administró placebo y en un 8,8% de aquellos que tomaron TMC435. Los efectos secundarios más comunes comunicados durante el período de tratamiento fueron cefalea, fatiga, prurito y síntomas parecidos a los de la gripe y se produjeron de forma semejante en todos los grupos del estudio. De entre estos efectos, los análisis de seguridad destacaron de forma especial: prurito, exantema, anemia, efectos secundarios cardíacos y hepatobiliares. La mayoría de estos efectos adversos específicos fueron de grado 1 o 2, que de forma poco frecuente dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

Se advirtieron aumentos leves y reversibles de la bilirrubina (total, directa e indirecta) en los grupos que recibieron TMC435 con independencia de la dosis empleada (100 o 150mg). No se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento para cualquier otro parámetro de laboratorio, ni hallazgos clínicamente significativos sobre signos vitales ni cambios relevantes en los parámetros del electrocardiograma. En todos los grupos, se registraron descensos en los niveles medios de la enzima alanina aminotransferasa (ALT).

Paralelamente a los tres ensayos clínicos de fase 2b (C205, C206 y C215), TMC435 se está desarrollando en la actualidad en tres estudios de fase 3 en pacientes sin experiencia previa (QUEST-1 y QUEST 2) y en personas pretratadas que fueron recidivantes a un tratamiento anterior (PROMISE).

Fuente: *Elaboración propia.*

Referencia: *Comunicado de prensa de MEDIVIR (20/05/11): Medivir Announces Positive 48-week Interim Data from TMC435 Hepatitis C Phase 2b ASPIRE Study in Treatment-Experienced Genotype-1 Patients.*

