# Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C genotipo 1

Marcelo Oscar Silva,<sup>1</sup> Ezequiel Ridruejo,<sup>1,2</sup> Omar Galdame,<sup>3</sup> y Comisión de Expertos en Hepatitis Virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (Fernando Bessone, Luis Colombato, Jorge Daruich, Hugo Fainboim, Eduardo Fassio, Fabián Fay, Bernardo Frider, Adrián Gadano, María Cristina Galoppo, Jorge González, Hugo Tanno, Rubén Terg, Federico Villamil).

Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.

Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42:234-249

#### Introducción

Dos son los grandes avances que han ocurrido desde la publicación del último consenso de nuestra asociación¹ y que han cambiado el enfoque del tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV): la identificación de polimorfismos de nucleótido único asociados a la respuesta al tratamiento²³ y el desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD).⁴¹¹ A pesar de que el Peg-interferón y la Ribavirina (PR) continúan siendo componentes vitales de dicho tratamiento, la suma de los AAD ha mejorado significativamente la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) y ha permitido acortar los tiempos de tratamiento en muchos pacientes con HCV crónica genotipo 1 (G1).

Con el objeto de servir de apoyo a los médicos, la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) ha preparado estas guías de tratamiento con las recomendaciones referidas a la utilización del Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR), los inhibidores de proteasas (IP), recientemente aprobados por la ANMAT para el tratamiento de la hepatitis crónica por HCV G1.

El beneficio terapéutico de estas nuevas drogas orales es tal que, en un plazo no muy lejano, cuando

Correspondencia: AAEEH Dirección: San Martín 617, 1er piso A (1004). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: info@aaeeh.org se las combine con otros AAD como los inhibidores de polimerasa y de la NS5A, estaremos indicando tratamientos libres de PR.

La mayor eficacia de la terapia con BOC y TVR está acompañada de una mayor complejidad, de un diferente perfil de tolerancia, de un requerimiento de tecnología diagnóstica virológica de alta sensibilidad y de costos superiores.

La explosión del conocimiento y de las publicaciones en esta área terapéutica es de tanta magnitud y dinamismo que la AAEEH creyó conveniente generar información científica con diferentes características a las de un consenso para poder abordarla con la dinámica que las actuales circunstancias demandan.

Se creó entonces el Comité de expertos en hepatitis virales de la AAEEH, el cual está formado por un grupo de profesionales que participan activamente en investigación epidemiológica, virológica y clínica de las hepatitis virales, desde que comenzaron los primeros tratamientos para esta enfermedad casi dos décadas atrás.

Las guías de recomendaciones para el manejo terapéutico de los pacientes con hepatitis crónica por HCV G1 surgen entonces como uno de los primeros aportes que la AAEEH planea para acompañar a la comunidad médica y a las autoridades sanitarias en el desarrollo de normas que hagan más costo-eficiente el tratamiento de la epidemia silenciosa del HCV.

Estas recomendaciones están basadas en el análisis sistemático de información relevante reciente-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Austral. Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Sección Hepatología, Departamento de Medicina. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

mente publicada. Las referencias se obtuvieron a través de una búsqueda informática en *MEDLINE* hasta diciembre de 2011, de la revisión de las guías de práctica clínica de la AASLD y la EASL,<sup>11,12</sup> y de la experiencia publicada de líderes de opinión y expertos en el tratamiento de la hepatitis C.

Se revisaron puntualmente las estrategias de tratamiento con BOC y TVR en pacientes con infección crónica por HCV G1 y no se evaluaron las opciones de tratamiento en poblaciones especiales (trasplantados, coinfectados HBV y/o HIV). Las recomendaciones pretenden ser dinámicas, al contrario de los estándares de tratamiento, dado que la generación de nueva información científica en el corto plazo obligará a modificarlas.

Para caracterizar la evidencia que sustenta cada afirmación, se le asignó a cada recomendación la Clase (reflejando beneficio versus riesgo) y el Nivel de Evidencia (evaluando potencia o certeza), según ha sido recomendado (Tabla 1).<sup>13,14</sup>

Creemos firmemente que el tratamiento con estas nuevas drogas de la hepatitis C debe hacerse por profesionales altamente entrenados en este campo y que cuenten con el soporte tecnológico y multidisciplinario adecuados. Caso contrario, corremos el riesgo de inducir eventos adversos importantes, de desarrollar variantes resistentes a los AAD de segunda generación y de utilizar mal un recurso económico finito.

#### ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento?

El objetivo primario es erradicar la infección por el HCV. Ello se traducirá en una mejoría histológica y así evitar la progresión de la enfermedad.

Tabla 1. Grado de las recomendaciones.

#### Nivel de evidencia

- Condiciones en las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que un procedimiento diagnóstico o tratamiento es beneficioso, útil o efectivo.
- 2 Condiciones en las cuales la evidencia sobre la utilidad o eficacia de un procedimiento diagnóstico o tratamiento es contradictoria o hay diversidad de opiniones.
- 2a El peso de la opinión/evidencia es a favor de la utilidad/eficacia.
- 2b La utilidad/eficacia no está bien establecida por la opinión/evidencia.
   Condiciones en las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que
- un procedimiento diagnóstico o tratamiento no es beneficioso, útil o efectivo, pudiendo ser perjudicial.

#### Grado de la recomendación

- A La evidencia proviene de meta-análisis o de múltiples ensayos controlados, aleatorizados.
- B La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado o múltiples ensayos no aleatorizados.
- C La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

## ¿Cuáles son los resultados de los tratamientos actuales?

Hasta fechas recientes, el estándar de tratamiento (EdT) fue el tratamiento con PR. Estas drogas, en pacientes con G1, 4, 5, y 6 son administradas por 48 semanas y por solo 24 semanas en aquellos con G2 y 3 logrando una respuesta virológica sostenida (RVS) del 40-50% en pacientes con G1 y mayor al 80% en los infectados con G2 y 3. 15-17 La RVS se asocia a erradicación del HCV en el largo plazo, por lo que se la considerada cura virológica, siendo éste dato muy significativo ya que se acompaña de disminución de la morbimortalidad. 18-20

# ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento con PR?

Convencionalmente se los clasifica en factores virológicos, del huésped y del esquema de tratamiento. Desde un punto de vista funcional, pareciera más simple clasificarlos en pretratamiento y en dinámicos o intratratamiento.

Dentro de los factores pre-tratamiento debemos mencionar al genotipo y a la carga viral como los más determinantes. La raza caucásica, el estadio de fibrosis, la edad, el sexo, la esteatosis y la presencia de enfermedades comórbidas, como la obesidad y la diabetes, los siguen en orden de importancia. <sup>12</sup> Más recientemente, en pacientes con HCV G1 se ha identificado al polimorfismo CC del IL-28B como el factor basal determinante más potente de RVS. En orden de predictibilidad lo siguen la carga viral menor de 800.000 UI/ml, la raza caucásica, el estadio Metavir F 0/1 y, por último, la ausencia de diabetes.

Por otro lado, la respuesta virológica rápida (HCV-RNA no detectable a la semana 4 del tratamiento) ha sido identificada como el factor predictivo de respuesta más potente de todos, incluyendo la carga viral basal y el polimorfismo de IL-28B CC.<sup>21</sup> Aún en vísperas de la llegada de los IP, es importante poder predecir la respuesta al tratamiento con PR, ya que ello nos permitirá definir en qué pacientes podría evitarse el agregado de una tercera droga, costosa y con nuevos eventos adversos.

# ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta a los tratamientos con antivirales?

Los principales y más conocidos factores predictivos de RVS al PR se sostienen cuando se suman los IP. Es así que la baja carga viral basal, la ausencia de fibrosis, la raza caucásica y la cinética viral temprana se asocian fuertemente a una mayor tasa de RVS. A diferencia de lo que ocurre con el PR, con los AAD existen diferentes tasas de RVS y de RAVs entre portadores de G1b y G1a, ya que la barrera genética a la resistencia a los IPs es distinta entre ambos subtipos.

Dado que los regímenes terapéuticos con BOC y TVR difieren en la secuencia de administración del IP, no es correcta la comparación del valor predictivo positivo de la carga viral a la semana 4 entre ellos. El BOC se administra recién después de 4 semanas de PR sin el IP (fase de *lead-in*). Con este fármaco la cinética viral inicial adquiere mayor relevancia pronóstica que en los regímenes con TVR, ya que nos permite identificar la sensibilidad al interferón (IFN). Tanto en los pacientes *naïve* como en los previamente tratados, el descenso del HCV-RNA >1 log, luego de la fase de *lead-in*, es un fuerte factor predictivo de RVS.

Si por el contrario, el paciente es pobre respondedor al IFN (caída del HCV-RNA <1 log al final de la semana 4), padece de cirrosis, tiene alta carga viral basal y es portador de G1a, sus posibilidades de obtener RVS son menores al 10%. Ello nos ayudará a decidir la conveniencia o no de iniciar terapia con BOC o TVR, o esperar a los AAD de segunda generación y minimizar así el desarrollo de RAVs.

# ¿Cuáles son los estudios a realizar antes de iniciar tratamiento con antivirales?

1. Determinación del genotipo y subtipo: La determinación de subtipos es importante con el uso de AAD, ya que la RVS es diferente en cada subtipo. Para su determinación deberían utilizarse metodologías estandarizadas (por ejemplo, LiPA 2) o secuenciación (método de referencia). Si bien no cambia la duración del tratamiento, los pacientes infectados con el subtipo 1a tienen menor RVS y mayor tasa de RAVs que los infectados por el subtipo 1b.<sup>22,23</sup>

2. Evaluación del estadio de la enfermedad hepática: La severidad de la fibrosis hepática es importante en la toma de decisiones en los pacientes con hepatitis C crónica (A1). El estadio de fibrosis, especialmente la presencia de cirrosis, impacta de manera negativa en la tasa de RVS, así como también determina la duración del tratamiento. Es esperable encontrar mayor tasa y gravedad de anemia en los pacientes cirróticos. La biopsia hepática es el método de referencia para evaluar el grado de inflamación y estadio de fibrosis (A2). Es importante que la mues-

tra sea tomada por un experto, ya que se ha demostrado que cuando el espécimen es menor de 20-25 mm de longitud, se subestima el grado de fibrosis.1 Si bien se trata de un método invasivo sujeto a errores de muestreo y variabilidad inter-observador, la seguridad diagnóstica mejora de acuerdo a la experiencia del patólogo, la simplificación de los modelos de estadificación y al incremento en el tamaño de la muestra.¹ La elastografía (*Fibroscan*®) también podría ser utilizada para estimar la fibrosis hepática en forma no invasiva, pero no discrimina con exactitud entre sus estadios intermedios, no brinda información sobre el grado de actividad inflamatoria y no puede descartar otras lesiones (A2).¹,12

3. Carga viral basal: La cuantificación del HCV RNA debe ser realizada por un método comercial sensible y validado contra el estándar de la OMS, idealmente con PCR en tiempo real. Los niveles de HCV RNA deben expresarse en UI/ml con su correspondiente logaritmo (C1).<sup>1,12</sup> No debe usarse la detección cualitativa de HCV-RNA, sino los métodos cuantitativos, ya que tienen mayor sensibilidad y ofrecen mayor información.<sup>1</sup>

4. IL-28B: Es el predictor basal más fuerte de respuesta al tratamiento con PR. Puede ser utilizado para discernir la necesidad o no de iniciar triple terapia, ya que los portadores de genotipo CC tienen más de 80% de RVS con PR. Cuando se lo analiza en conjunto con la cinética viral intratratamiento, especialmente la respuesta virológica rápida pierde valor.<sup>11</sup>

#### ¿Cuáles son las contraindicaciones del tratamiento?

Existen contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de la terapia combinada, algunas vinculadas al PegIFN y otras a la RBV. Algunas contraindicaciones, históricamente consideradas como absolutas, hoy son relativas. El uso de IP no agrega nuevas contraindicaciones a las ya descriptas con el PR.<sup>1,12</sup>

#### ¿Qué pacientes deben ser tratados?

Todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV, *naïve* de tratamiento, que quieran ser tratados y no tengan contraindicaciones, pueden ser considerados candidatos a recibir tratamiento. El tratamiento debe iniciarse en los pacientes con fibrosis avanzada (*score* de METAVIR F3–F4) y ser tenido en cuenta en los pacientes con fibrosis moderada (F2).

En pacientes con enfermedad hepática leve, especialmente en aquellos con infección de larga data y enfermedades comórbidas, los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser valorados en forma individual, considerando la expectativa de vida del paciente y las drogas a desarrollarse en el futuro.

Los pacientes infectados con el G1 de HCV no respondedores a un tratamiento previo con PR deben ser tratados con triple terapia. En estos casos es fundamental caracterizar correctamente la respuesta al tratamiento realizado previamente por ser un determinante crítico del régimen de triple terapia a administrar. En caso de no conocer con precisión la respuesta previa al PR, el paciente debería tratarse como un respondedor nulo para optimizar sus posibilidades de RVS. Otra alternativa es la utilización del *lead-in* para definir en tiempo real si es o no un paciente respondedor al IFN.

### ¿Cuál es el tratamiento recomendado de primera línea?

Actualmente el mejor tratamiento para los pacientes con hepatitis crónica C G1 es el BOC o TVR en combinación con PR. La doble terapia sin los IP podría considerarse solo en un porcentaje limitado de pacientes que tengan muy buenos predictores de respuesta tanto pretratamiento como intratratamiento (IL-28B CC, baja carga viral basal, ausencia de cirrosis y HCV-RNA no detectable a la semana.

#### Antivirales de acción directa

Actualmente se encuentran en desarrollo cinco clases distintas AAD en función de en qué etapa del ciclo de replicación viral interfieren.

#### Inhibidores de la proteasa del HCV (IP)

La proteína no estructural serino proteasa 3/4A (NS3/4A) del HCV es una enzima viral indispensable en el clivaje catalítico de la poliproteína viral y posterior activación de su polimerasa. Una vez activada esta última comienza el proceso de replicación del RNA propiamente dicho y su posterior ensamblaje. Tanto el BOC como el TVR han demostrado una potente inhibición de la replicación del HCV G1. <sup>5,6,9,10</sup> Datos pre-clínicos y de estudios de fase 1 y 2 muestran que aunque ambos tienen actividad antiviral contra G2 y 3, <sup>24,25</sup> dicha actividad es de menor potencia, por lo que no deben ser utilizadas en pacientes infectados con G2 y 3.

#### Pacientes que nunca recibieron tratamiento (naïve)

**Boceprevir.** El estudio *SPRINT 2* evaluó dos cohortes de pacientes naïve: una, de origen caucásico, y otra en afroamericanos.<sup>5</sup> Todos los pacientes fueron tratados con una fase inicial de *lead-in* con PR durante cuatro semanas seguida de tres ramas diferentes:

- 1. Terapia guiada por la respuesta (TGR): en pacientes con HCV-RNA no detectable (<10-15 IU/ml) a la semana 4 de la administración de BOC-PR (semana 8 del estudio), la triple terapia se prolonga por 24 semanas. Si en cambio el HCV RNA es detectable a la semana 8 y se negativiza recién entre las semanas 12 y 24 (respondedores lentos), los pacientes completan 20 semanas más de consolidación con terapia dual de PR luego de la triple terapia hasta la semana 28.
- 2. En la segunda rama se administra BOC asociado a PR por un total de 44 semanas hasta cumplir 48 semanas totales.
- 3. La tercera rama es la rama control (EdT) con PR más placebo durante 44 semanas hasta cumplir un total de 48 semanas.<sup>5</sup>

La tasa global de RVS fue superior en las ramas que contenían el BOC (63% y 66%) vs EdT (38%), siendo mayor en caucásicos que en afroamericanos (67% vs 42% en TGR, 69% vs 53% en rama fija, y 44% vs 23% en EdT).<sup>4</sup>

Uno de los datos clínicos relevantes de este estudio fue que el valor predictivo positivo (VPP) de la RVR fue más potente que el origen étnico del paciente. En aquellos que negativizaron el HCV RNA en la semana 8, las tasas de RVS fueron de 88%, 90% y 85% en las ramas de TGR, fija y EdT, respectivamente; comparadas con el 36%, 40%, y 30%, de los respondedores lentos independientemente de su raza. La RVS fue siempre superior en las ramas con BOC, aún en presencia de factores predictivos negativos de respuesta. Dado que la RVS fue similar en las ramas de TGR y de duración fija, la AASLD, FDA y la EMA proponen el uso de TGR en pacientes *naïve* sin cirrosis.

La FDA recomienda que los pacientes con cirrosis compensada, independientemente de que sean *naïves* o no, reciban un régimen fijo de BOC–PR por haber mayor tasa de recaída en los tratados por un período de 28 semanas. Sin embargo, la EMEA cree que esta sugerencia se basa en datos limitados y requiere de más estudios. Otra recomendación diferente de la FDA en los previamente tratados refiere a los respondedores lentos, a quienes recomienda 4 semanas de *lead-in*, seguidas de 32 semanas de triple terapia y de 12 semanas de consolidación con PR.

Los criterios de suspensión que se utilizaron en estos estudios fueron la detección de niveles de HCV RNA de ≥100 UI/ml en la semana 12 o ≥10-15 UI/ml en la semana 24.

**Telaprevir**. Dos estudios fase 3, el *ADVANCE* y el *ILLUMINATE*, evaluaron la eficacia del TVR en combinación con PR en pacientes *naïve* con G1.<sup>9,26</sup>

En el estudio *ADVANCE* los pacientes recibieron TVR con PR por 8 (T8PR) o 12 (T12PR) semanas seguidas de PR, con un formato de TGR.9 Los pacientes en las ramas T8PR y T12PR que alcanzaron una "RVR extendida" (eRVR), definida para estos estudios por niveles de HCV RNA <10-15 UI/ml en las semanas 4 y 12, fueron tratados sólo hasta la semana 24 con PR. Aquellos que no alcanzaron una eRVR completaron un total de 48 semanas de PR. Las tasas globales de RVS en los pacientes de las ramas T8PR y T12PR fueron del 69% y 75% respectivamente contra un 44% de la rama control (Tabla 2).9 Usando un esquema de TGR, 58% y 57% de los pacientes en las ramas T12PR y T8PR, llegaron a una eRVR, 89% y 83% de los cuales alcanzaron una RVS.9 Por lo tanto, alcanzar una eRVR parece ser el predictor más fuerte para lograr una RVS.

Tanto en el estudio *ADVANCE* como en el *ILLUMINATE* en los pacientes tratados con TVR se observó un aumento de la RVS independiente-

mente de su raza, etnia o niveles basales de HCV RNA y estadio de fibrosis hepática. La tasa de RVS fue mayor al 80% en aquellos que alcanzaron eRVR. El 62% de los pacientes con fibrosis avanzada de la rama T12PR y el 53% de la rama T8PR alcanzaron una RVS, llegando ésta a más del 80% en quienes alcanzaron una eRVR.

El estudio ILLUMINATE estuvo dirigido a definir la utilidad de la TGR en los pacientes con eRVR. Todos los pacientes recibieron triple terapia con TVR por 12 semanas seguidos de PR.<sup>26</sup> Aquellos que lograron una eRVR fueron randomizados en la semana 20 a recibir 4 o 28 semanas más de PR, mientras que los que no lo hicieron fueron tratados con 28 semanas más de PR. La tasa global de RVS fue del 72%, similar al 74% obtenido en el estudio ADVANCE.<sup>26</sup> Entre los pacientes que alcanzaron una eRVR (65%) y recibieron 4 o 28 semanas más de PR, las tasas de RVS fueron de 92% y 88% respectivamente. Por el contrario, la tasa de RVS fue del 64% en aquellos que no alcanzaron una eRVR. Estos datos sugieren que la TGR basada en la eRVR permite acortar el tratamiento sin disminuir la tasa

**Tabla 2.** Comparación de inhibidores de proteasa en combinación con peginterferón Alfa (PegIFN) y ribavirina (RBV) en pacientes naïve de tratamiento.

Variable	Boceprevir (BOC) <sup>13</sup>	Telaprevir (TVR) <sup>17</sup>
Diseño del estudio <i>Lead-in</i> con PegIFN/RBV por 4 semanas	Randomizado, controlado. Sí	Randomizado, controlado. No
Duración de la terapia triple Terapia guiada por	24 ó 44 semanas en combinación con PR*. Sí	12 semanas seguido por 12 ó 36 semanas de PR†. Sí
la respuesta (TGR) Candidatos a TGR (%) RVS (%)	44 BOC44/PR: 66 BOC/PR/RGT: 63 ET: 38	58 T8PR: 69 T12PR: 75 ET: 44
Respuesta al final del tratamiento (%)	BOC44/PR: 76 BOC/PR/RGT: 71 SOC: 53	T8PR: 81 T12PR: 87 SOC: 63
Recaída (%)	BOC44/PR: 9 BOC/PR/RGT: 9 SOC: 22	T8PR: 9 T12PR: 9 SOC: 28
Variantes resistentes al tratamiento (%)	16	12
Eventos adversos más frecuentes en la triple terapia comparados con el ET	Anemia, disgeusia.	Rash, anemia, prurito, náusea, diarrea.
Eventos adversos que llevaron a discontinuar el tratamiento (%)	ND	12
Eventos adversos serios IP vs ET (%)	11 vs 9	9 vs 7

de RVS en dos tercios de los pacientes con HCV G1. El uso de TGR no pareciera ser apropiado en los pacientes con cirrosis, pero en la actualidad no hay datos suficientes para definir el manejo en esta población difícil de tratar.

Los criterios de suspensión del tratamiento en los regímenes con TVR son niveles de HCV RNA ≥1.000 UI/ml en las semanas 4 o 12 y/o ≥10-15UI/ml en la semana 24.

#### Recomendaciones 11,27,28

- 1. El mejor tratamiento para los pacientes con hepatitis crónica C crónica G1 es la administración de BOC o TVR en combinación con PR (Clase 1, Nivel A).
- 2. BOC y TVR no deben ser usados sin PR (Clase 1, Nivel A).

#### Pacientes naïves de tratamiento

- 3. La dosis recomendada de BOC es de 800 mg administrados con comida tres veces por día (cada 7-9 horas), asociado al PR ajustada al peso, por 24-44 semanas, precedida por 4 semanas de tratamiento lead-in con PR (Clase 1, Nivel A).
- 4. Los pacientes sin cirrosis tratados con BOC y PR, precedidos por 4 semanas de lead-in con PR, cuyos niveles de HCV RNA en las semanas 8 y 24 sean indetectables, pueden ser considerados para recibir un tratamiento acortado de 28 semanas en total (4 semanas de lead-in con PR seguidos por 24 semanas de triple terapia) (Clase 2a, Nivel B).
- 5. El tratamiento con las tres drogas (BOC y PR) debe suspenderse si los niveles de HCV RNA son >100 UI/ml en la semana 12 de tratamiento o detectables en la semana 24 de tratamiento (Clase 2a, Nivel B).
- 6. La dosis recomendada de TVR es de 750 mg administrados con alimentos ricos en grasas tres veces por día (cada 7-9 horas), asociado al PR por 12 semanas, seguida por 12-36 semanas más de PR (Clase 1, Nivel A).
- 7. Los pacientes sin cirrosis tratados con TVR y PR, cuyos niveles de HCV RNA en las semanas 4 y 12 sean indetectables, pueden ser considerados para recibir un tratamiento acortado de 24 semanas en total (Clase 2a, Nivel A).
- 8. El tratamiento con las tres drogas (TVR y PR) debe suspenderse, si los niveles de HCV RNA son >1.000 UI/ml en las semanas 4 o 12 y detectables en la semana 24 de tratamiento (Clase 2a, Nivel B).
- 9. Los pacientes con cirrosis tratados con BOC o TVR en combinación con PR deben recibir trata-

miento por 48 semanas (Clase 2b, Nivel B).

#### Pacientes que han recibido tratamiento previo

Tres categorías han sido definidas para aquellos pacientes que han fallado al tratamiento previo con PR por su hepatitis crónica C.

- 1. Respondedores nulos: aquellos cuyo nivel de HCV RNA disminuyó menos de 2 log IU/ml a la semana 12 de tratamiento.
- 2. Respondedores parciales: aquellos cuyo nivel de HCV RNA disminuyó más de 2 log IU/ml en la semana 12, pero se mantuvo detectable en la semana 24 de tratamiento.
- 3. Pacientes con recaída: aquellos cuyo HCV RNA ha sido indetectable durante el tratamiento, pero que reaparece una vez que éste ha finalizado.

El diseño del estudio con BOC (*RESPOND-2*) incluyó la fase de *lead-in* con PR en sus dos ramas seguida de distintos regímenes de triple terapia. En la rama de TGR el esquema se definió en función de la detectabilidad o no del HCV RNA a la semana 8: los pacientes con HCV RNA no detectable fueron tratados con BOC y PR por 32 semanas. Aquellos con HCV RNA detectable a la semana 8, pero negativo a la semanas 12 y 24, también recibieron 32 semanas de triple terapia seguidas por 12 semanas más de PR. En cambio, en la segunda rama la triple terapia fue fija por 44 semanas luego de 4 de *lead-in*. La tercera fue la rama control con PR por 48 semanas.<sup>6</sup>

El diseño del estudio con TVR (*REALIZE*) consistió también de tres ramas: en la primera, los pacientes recibieron triple terapia por 12 semanas seguidas de PR por 36 semanas; en la segunda, los pacientes recibieron PR por 4 semanas (fase de *lead-in*), seguido de triple terapia (TVR más PR) por 12 semanas, culminando el tratamiento con 32 semanas más de PR; la tercera fue la rama control con PR por 48 semanas.<sup>10</sup>

En el estudio *RESPOND-2*, las tasas de RVS fueron del 66% y 59% en las dos ramas con BOC, comparadas con un 21% en la rama control. Los pacientes con recaída alcanzaron mayores tasas de RVS (75% y 69%, respectivamente) que los respondedores parciales (52% y 40%, respectivamente), comparadas con los niveles conseguidos en la rama EdT (29% y 7%, respectivamente); los respondedores nulos fueron excluidos de este estudio (Tabla 3).6

De modo similar, las tasas de RVS en el estudio *REALIZE* fueron del 64% y 66% en las ramas con TVR (83% y 88% en pacientes con recaída, 59% y

54% en respondedores parciales y 29% y 33% en respondedores nulos) y 17% en la rama de control (24% en pacientes con recaída, 15% en respondedores parciales y 5% en respondedores nulos).<sup>10</sup>

En ambos estudios la tasa de RVS a cualquier régimen de triple terapia fue influenciada por el tipo de respuesta al PR, lo que destaca la importancia de conocer el historial previo (Tabla 3).<sup>10</sup>

Los pacientes con recaída y respondedores parciales pueden esperar tasas relativamente altas de RVS en el re-tratamiento con un régimen con IP y deberían ser considerados candidatos sin cuestionamientos. En cambio, la decisión de volver a tratar a un respondedor nulo debería ser individualizada, particularmente en pacientes con cirrosis, porque menos de un tercio de ellos obtuvieron RVS en el es-

tudio *REALIZE*. Aunque no hay información comparable en el estudio *RESPOND-2* ya que los respondedores nulos no fueron incluidos, el prospecto de la FDA autorizó a que el BOC sea administrado en esta población en base a un sub-análisis retrospectivo de dicho estudio que sugiere una similar tasa de RVS que la del *REALIZE*.

En el estudio *RESPOND-2*, la RVS no se modificó significativamente entre la rama de TGR y la de dosis fija (59% vs 66%, respectivamente).<sup>6</sup> Sin embargo, en pacientes con cirrosis, la RVS fue estadísticamente menor en los pacientes randomizados a las ramas de TGR, que en aquellos tratados con 48 semanas completas (35% versus 77%, respectivamente).<sup>6</sup>

Otro hallazgo interesante de este estudio fue que la emergencia de RAVs al BOC fue más alta en

**Tabla 3.** Comparación de inhibidores de proteasa en combinación con peginterferón Alfa (PegIFN) y ribavirina (RBV) en pacientes que han recibido tratamiento previo.

Variable	Boceprevir (BOC) <sup>14</sup>	Telaprevir (TVR) <sup>18</sup>
Diseño del estudio <i>Lead-in</i> con PegIFN/RBV por 4 semanas	Randomizado, controlado. Sí	Randomizado, controlado. Sí/No
Duración de la terapia triple  Terapia guiada por la	32 ó 44 semanas en combinación con PR*. Sí	12 semanas seguido por 36 semanas de PR†. No
respuesta (TGR) Candidatos a TGR (%) Respuesta previa a PegIFN/RBV	46	NA
Pacientes con recaída Respondedor Parcial Respondedor Nulo	64 36 NA	53 19 28
RVS (%) Pacientes con recaída	BOC/PR48: 75 BOC/RGT: 69 PR48: 29	T12PR48: 83 LI-T12PR48: 88 PR48: 24
Respondedor Parcial	BOC/PR48: 52 BOC/RGT: 40 PR48: 7	T12PR48: 59 LI-T12PR48: 54 PR48: 15
Respondedor Nulo	NA NA	T12PR48: 29 LI-T12PR48: 33 PR48: 5
Recaída (%) Pacientes con recaída	12-15 NA	NA T12PR48: 7 LI-T12PR48: 7
Respondedor Parcial	NA	PR48: 65 T12PR48: 21 LI-T12PR48: 25
Respondedor Nulo		PR48: 0 T12PR48: 27 LI-T12PR48: 25 PR48: 60
Eventos adversos más frecuentes en la triple terapia comparados con el ET	Anemia, disgeusia.	Rash, anemia, prurito, náusea, diarrea.
Eventos adversos: Discontinuación (%) SAE (%)	8-12 10-14	NA 11-15

ND, no disponible; PR, peginterferón más ribavirina; RCT, estudio controlado, randomizado, SAE, evento adverso serio; RVS, respuesta virológica sostenida.

aquellos pacientes con pobre respuesta al PR durante la fase de *lead-in* (descenso <1 log en nivel HCV RNA), comparados con aquellos con buena respuesta (descenso >1 log en nivel HCV RNA).<sup>6</sup>

Aunque no existen datos directos para sostener la recomendación según la cual los pacientes con recaída podrían ser tratados con TVR usando un esquema de TGR, la RVS ha sido tan buena que la FDA ha aprobado dicha recomendación, al igual que con el BOC.

#### Utilidad del lead-in

Aunque la fase de lead-in con PR fue diseñada originalmente para optimizar la RVS y disminuir la incidencia de RAVs, dichos beneficios no pudieron ser documentados. En el estudio con BOC SPRINT-1 la comparación de los grupos con y sin lead-in no mostró diferencia significativa en las tasas de RVS, ya sea en los regímenes de 28 (56% y 54%) ni de 48 semanas (75% y 67%, respectivamente). Sí se observó una tendencia a índices más altos de RAVs en los pacientes sin lead-in (9%) que en aquellos con *lead-in*, (4%, P = 0.06). A pesar de que los resultados no fueron concluyentes, como todos los datos de fase III están basados en la estrategia lead-in hasta que no exista evidencia que demuestre lo contrario el BOC debería ser usado con un lead-in por 4 semanas.

La respuesta al PR durante el tratamiento en curso correlaciona bien con la capacidad de obtener RVS en pacientes tratados tanto con BOC como con TVR. Aquellos con respuesta sub-óptima al PR en la fase del lead-in tienen tasas de RVS que son más bajas que en los que sí tienen buena respuesta.5 Sin embargo, la adición de BOC a no respondedores durante el lead-in, lleva a tasas significativamente mejores de RVS que si el paciente sigue solo con PR (28% a 38% vs 4%). Por consiguiente, una pobre respuesta al lead-in no debería ser usada para negar acceso a la terapia con IP. Diferente es en casos en que se sumen otros factores desfavorables de respuesta, como ser la presencia de cirrosis, de G1a y alta carga viral basal. En estos casos la tasa de respuesta es inferior al 15% y el agregado de un IP de primera generación es cuestionable.

La estrategia *lead-in* no fue evaluada en las pruebas fase III para pacientes *naïve* al tratamiento con TVR y, por consiguiente, no se puede realizar una recomendación acerca de su uso en este grupo de pacientes.

En nuestro medio dos serían las potenciales apli-

caciones que el *lead-in* podría llegar a tener. La primera es aprovechar su alto valor predictivo positivo en pacientes *naïves*, portadores de genotipo de IL-28B-CC buenos respondedores al PR. Si el HCV RNA es no detectable a la semana 4, se podría prescindir del agregado del IP, sea éste BOC o TVR. Ello ahorraría costos y eventos adversos. La segunda aplicabilidad sería la de poder evaluar en tiempo real la respuesta al PR en pacientes previamente tratados en quienes se carece de información fidedigna respecto al tipo de respuesta previa.

#### Recomendaciones

#### Pacientes con experiencia en el tratamiento

- 10. El re-tratamiento con BOC o TVR, junto a PR, debe ser recomendado para pacientes que tuvieron una recaída virológica o fueron respondedores parciales luego del curso de un tratamiento previo con IFN o PR (Clase 1, Nivel A).
- 11. El re-tratamiento con TVR, junto con PR, puede ser considerado para respondedores nulos previos (Clase 2b, Nivel B).
- 12. El tratamiento guiado por la respuesta (TGR) con BOC o TVR en pacientes experimentados puede ser considerado para pacientes con recaída (Clase 2a, Nivel B para BOC; Clase 2b, Nivel C para TVR), también para respondedores parciales (Clase 2b, Nivel B para BOC; Clase 3, Nivel C para TVR), pero no puede ser recomendado para respondedores nulos (Clase, Nivel C).
- 13. Los pacientes re-tratados con BOC más PR con HCV RNA >100 IU en la semana 12 deben ser retirados de todo tratamiento (Clase 1, Nivel B).
- 14. Los pacientes re-tratados con TVR más PR con HCV RNA > 1.000 IU en las semanas 4 o 12 deben ser retirados de todo tratamiento (Clase 1, Nivel B).

#### ¿Cómo se monitorea el tratamiento?

El monitoreo se basa en determinaciones sistemáticas de niveles de HCV RNA en suero. Se deben utilizar las pruebas más sensibles con un amplio rango dinámico de cuantificación, idealmente un ensayo de PCR en tiempo real. Se debe usar siempre idéntico ensayo, realizado en el mismo laboratorio, con el fin de asegurar la coherencia de los resultados. 1,12

Durante el tratamiento con PR, las determinaciones de HCV RNA se realizan en las semanas 4, 12 y 24; al final del tratamiento; y 24 semanas después del fin del tratamiento (Tabla 4). Cuando

se administran los IPs las determinaciones de HCV RNA varían según cuál es el IP usado y según las características del paciente. En los pacientes *naïve* sin cirrosis tratados con BOC, el HCV RNA debe determinarse en las semanas 8, 12 y 24. En los tratados con TVR en las semanas 4, 12 y 24, las determinaciones en estos momentos se utilizan como puntos de decisión para definir la TGR y las reglas de suspensión (Tabla 5).

En los pacientes no cirróticos con una respuesta virológica temprana y extendida, se puede acortar la duración total del tratamiento de 48 a 24 o 36 semanas, dependiendo del IP utilizado y de la historia del tratamiento anterior del paciente (Tabla 5).<sup>27,28</sup> reduciendo así los riesgos de toxicidad y el costo del tratamiento.

Cuando se aplican criterios de TGR es esencial el uso de *tests* sensibles. En los estudios de fase III, el *test* utilizado para cuantificar el HCV RNA fue el *COBAS Taqman 2.0.*<sup>5,6,9,10,26</sup> Este *test* tiene límites inferiores de cuantificación y detección de 25 UI/ml y 9,3 UI/ml respectivamente. Niveles de HCV RNA entre 9,3 y 25 UI/ml son considerados detectables,

pero no cuantificables. Es importante destacar que el límite inferior de detección (9,3 UI/ml) es el que se debe utilizar para la toma de decisiones sobre la TGR. Cuando se buscan aplicar las reglas de TGR durante el uso de IPs, se deben utilizar tests de cuantificación del HCV RNA que tengan niveles comparables o inferiores a los de la de detección utilizada en COBAS Taqman. Tomar la decisión de acortar el tratamiento, con una prueba menos sensible, pone al paciente en mayor riesgo de recaída virológica y, en última instancia, en el fracaso del tratamiento.

#### Reglas de suspensión del tratamiento con telaprevir y boceprevir

El monitoreo virológico es esencial para evaluar la respuesta a los antivirales, guiar la duración de éstos, evitar la exposición innecesaria a los IPs y la generación de RAVs. En caso de una respuesta virológica inadecuada, las reglas de suspensión requieren de la interrupción inmediata de todo el tratamiento. Los niveles de HCV RNA, por encima de los valores preestablecidos en diferentes momentos para cada uno de los IP, tienen un alto valor predictivo nega-

**Tabla 4.** Definiciones de respuesta virológica con PegIFN/RBV.

Respuesta	Definición
RVS (Respuesta virológica sostenida)	RNA HCV indetectable a las 24 semanas de la finalización del tratamiento.
RVR (Respuesta virológica rápida)	RNA HCV indetectable a la semana 4 de tratamiento.
RVT (Respuesta virológica temprana)	Reducción > 2 log UI/ml del RNA HCV en semana 12.
RVTc (Respuesta virológica temprana completa) Respuesta Nula	RNA HCV indetectable en semana 12. Reducción < 2 log Ul/mL del RNA HCV en semana 12.
Respuesta Parcial	Reducción > 2 log Ul/ml del RNA HCV en semana 12, pero detectable en semanas 12 y 24.
Breakthrough Virológico	Reaparición del ŔNA HCV en cualquier momento del tratamiento después de haber
Recaída	logrado una respuesta virológica. Reaparición del RNA HCV una vez finalizado el tratamiento, en pacientes con RNA HCV indetectable al final del tratamiento.

**Tabla 5.** Nuevas categorías de respuesta virológica con IPs. .

Respuesta	Definición
eRVR con Boceprevir (Respuesta virológica rápida extendida) eRVR con Telaprevir (Respuesta virológica rápida extendida) Respuesta en semana 8	RNA HCV indetectable en las semanas 8 y 24 de tratamiento. RNA HCV indetectable en las semanas 4 y 12 de triple terapia. En pacientes tratados con BOC, RNA HCV indetectable en semana 8 del inicio del tratamiento (4 sem PR en <i>lead-in</i> y 4 sem
RVR Lead-in	triple terapia). RNA HCV indetectable en semana 4 en tratamiento con PR.

tivo de respuesta al tratamiento y, por lo tanto, de la emergencia de RAVs. 5,6,9,10,26

Las reglas de suspensión en los pacientes tratados con PR<sup>11</sup> son diferentes a las que se utilizan en los tratamientos con los IP. Estas últimas son más complejas y exigentes dado que se aplican en distintos momentos del tratamiento y tienen distintos valores de corte.

Después de evaluar los estudios de fase III, la FDA estableció diferentes reglas de suspensión para el BOC que para el TVR (Tabla 6).<sup>27,28</sup> Un paciente con niveles de HCV RNA superiores a los umbrales predeterminados en las semanas 4, 12, y/o 24 tiene muy pocas posibilidades de lograr una RVS, aunque hayan presentado reducciones importantes del HCV RNA. Para ambos fármacos las mismas reglas de suspensión se han definido para los pacientes *naïve* como con tratamiento previo.

**Tabla 6.** Reglas de suspensión en el uso de Telaprevir y Boceprevir en combinación con Peg-interferón / ribavirina.

Tiempo	HCV RNA*	Acción
Telaprevir Semana 4 Semana 12 Semana 24	> 1.000 UI/mL > 1.000 UI/ml Detectable	Discontinuar TVR, pegIFN y RBV. Discontinuar TVR, pegIFN y RBV. Discontinuar pegIFN y RBV.
Boceprevir Semana 12 Semana 24	≥ 100 UI/mI Detectable	Discontinuar BOC, pegIFN y RBV. Discontinuar BOC, pegIFN y RBV.

Es importante reiterar que tanto el BOC como el TVR nunca deben ser administrados como monoterapia. Si el PegIFN o la RBV se interrumpen por cualquier motivo, el BOC o el TVR también deben suspenderse. Tampoco tiene que reducirse la dosis de BOC o TVR ya que una menor exposición a ellos favorece el escape virológico. Una vez suspendidos, por la razón que fuere, no deben ser reiniciados.

Es por estas razones enumeradas en el párrafo previo que es preciso enfatizar la importancia de la adherencia en todos los pacientes para poder garantizar el mayor potencial de éxito del tratamiento y reducir la probabilidad de fracaso y del desarrollo de variantes resistentes. En la actualidad no hay evidencia que permita sugerir el cambio de un IP por otro, si el tratamiento inicial no tiene éxito.

Para lograr los beneficios esperados de las reglas de suspensión, hay que tener presente tres consideraciones importantes en su aplicación. En primer lugar, se deben entender los límites de detección y cuantificación de los *test* de HCV RNA. El *test* utilizado en los estudios de fase III fue el Roche *COBAS TaqMan*, que tiene un nivel de cuantificación de 25 UI/ml y un límite inferior de detección de 9,3 UI/ml.

En segundo lugar, los niveles de HCV RNA deben evaluarse regularmente y las reglas de detención tienen que aplicarse en el momento indicado.

En tercer lugar, si un paciente cumple con una regla de suspensión e interrumpe el tratamiento, no es necesario determinar si presenta en ese momento RAVs.

#### Resistencia al tratamiento con IPs

El desarrollo de variantes resistentes a los IP ha sido observado durante todas las pruebas clínicas efectuadas (Tablas 2 y 3). Distintas mutaciones que confieren resistencia alta o baja, tanto al BOC como al TVR, han sido identificadas alrededor del sitio catalizador de la serino-proteasa NS3/4A. Ello sugiere que existe cierto grado de resistencia cruzada entre ambos IPs.

Las variantes resistentes también fueron detectadas en una pequeña proporción de los pacientes antes de iniciar el tratamiento (7% con BOC y 5% con TVR). Su presencia no pareció impactar en la RVS de cualquiera de los IP, por lo que no hay una indicación clínica para un testeo basal de resistencia.

En pacientes *naïve* tratados con BOC el desarrollo de RAVs fue del 16% (Tabla 2).<sup>5</sup> Las variantes resistentes asociadas al TVR ocurrieron en el 12% de los pacientes *naïve* y en el 22% de los pacientes tratados previamente (Tablas 2 y 3).<sup>9,10</sup> La mayoría (80%-90%) de los que experimentaron escape o supresión virológica incompleta, desarrollaron RAVs.

El escape virológico fue más común en pacientes infectados con HCV subtipo 1a que 1b, lo que sugiere que los pacientes infectados con G1b poseen una barrera genética más elevada para la selección de RAVs que los infectados con G1a.<sup>29</sup>

La significación clínica de las RAVs que emergen durante la terapia PI es incierta. En el seguimiento longitudinal de los pacientes enrolados en las pruebas de fase II se detectaron RAVs al BOC en 43% de los sujetos luego de 2 años de seguimiento. De manera similar, entre los pacientes con RAVs al TVR enrolados en las pruebas de fase III, 40% aún tenían RAVs detectables luego de un período de seguimiento de 45 semanas.<sup>30</sup> En general el descenso o la pérdida de las RAVs una vez establecidas parecie-

ran estar relacionadas con el nivel y la capacidad de replicación de esa variante en particular.

Es necesaria información más detallada para determinar si la selección de estas variantes durante la terapia IP y después de ella afecta las decisiones sobre tratamientos subsiguientes. Finalmente, minimizar el desarrollo de mutaciones compensatorias implica una temprana interrupción de la terapia.

#### Recomendaciones:

15. Los pacientes en tratamiento con IPs deben ser sometidos a un monitoreo exhaustivo de los niveles de HCV RNA. Los inhibidores de proteasa tienen que ser interrumpidos si presentan un escape virológico (aumento >1 log del HCV RNA sobre nadir) (Clase 1, Nivel A).

16. Los pacientes que no logran una RVS, que experimentan un escape virológico o que recaen con un IP, no deben ser re-tratados con otro IP (Clase 2a, Nivel C).

#### ¿Cuáles son los eventos adversos de los AAD?

En los estudios con BOC los efectos adversos más comunes fueron anemia y disgeusia; mientras que en los estudios con TVR, el rash cutáneo, la anemia, el prurito, las náuseas, diarrea y síntomas anorrectales fueron los efectos adversos más frecuentes.<sup>5,9</sup> En los estudios de fase III, 56% de los pacientes que recibieron TVR presentaron rash, comparado con un 32% en aquellos que recibieron PR.9 El rash fue típicamente eczematoso y de carácter maculopapular, consistente con una erupción inducida por la droga. En la mayoría de los pacientes el rash fue leve a moderado en severidad, siendo severo (área mayor del 50% de la superficie corporal comprometida) solo en el 4% de los casos. Un 6% de los pacientes que presentaron rash suspendieron el TVR y un 1% suspendió la triple terapia. Aunque el síndrome Stevens Johnson o erupción relacionada con la droga con síntomas sistémicos (DRESS) ocurrió sólo en menos del 1% de los sujetos. Ello representa una mayor frecuencia que aquella generalmente observada en otras drogas. El prurito asociado con el rash comúnmente, pero no siempre, se presentó en el 50% de los pacientes que recibieron TVR.9

Una orientación para el manejo del *rash* asociado a TVR se detalla en la información de prescripción.<sup>27</sup> El manejo de la erupción leve (localizada) o moderada (más difusa, pero que cubre menos del 50% de la superficie corporal) consiste en mantener todas las dro-

gas, el control de la progresión y el uso de tratamiento sintomático con corticoides tópicos y/o antihistamínicos orales. No se aconseja el uso de los corticoides sistémicos, dada la potencial interacción con el TVR. En la erupción cutánea moderada a severa se debe discontinuar el TVR y continuar PR, y vigilar estrechamente a los pacientes en el transcurso de 7 días. Si la erupción no mejora o si empeora, se debe considerar la interrupción de PR. Si un paciente muestra evidencia de *DRESS* o de síndrome de Stevens-Johnson, todo el tratamiento tiene que interrumpirse inmediatamente con la posibilidad de internación del paciente y la consulta con un dermatólogo.

La anemia se presentó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ambos IPs. La hemoglobina disminuyó a 10 g/dl en el 49% de aquellos que recibieron tratamiento con BOC, comparado con un 29% en los que recibieron PR. Solo un 9% tuvo una disminución de la hemoglobina por debajo de 8,5 g/dl.<sup>13</sup> Treinta y seis por ciento de los pacientes tratados con T12PR y 14% en los pacientes que recibieron PR presentaron niveles de hemoglobina menores de 10 g/dl y un 9% mostraron disminución de la hemoglobina hasta menos de 8,5 g/dl.9 Dado que los factores de crecimiento hematopoyéticos no estuvieron permitidos durante los estudios con TVR, los pacientes con anemia tuvieron una tasa más alta de suspensión del tratamiento (5%-6%) comparados con los que no la desarrollaron. En términos generales, la presencia de anemia no afectó negativamente la tasa de RVS. Más aún, cabe destacar que en los estudios con BOC la presencia de anemia fue predictiva de RVS independientemente de si su control o corrección fueron efectuados con reducción de la dosis de RBV o con la administración de eritropoyetina.<sup>31</sup> En los estudios con TVR, la reducción de la dosis de RBV tampoco tuvo impacto negativo en la tasa de RVS, pero a diferencia de lo observado con BOC, la presencia de anemia no fue predictiva de RVS. En base a estos datos se sugiere que la reducción de la dosis de RBV debiera ser la respuesta inicial al manejo de la anemia.<sup>32</sup> A causa de que la duración de la terapia con BOC (24 a 44 semanas) es más larga que la duración de la terapia TVR (12 semanas), la frecuencia de anemia es probablemente mayor en regímenes que contienen BOC, produciendo mayores reducciones en la dosis de RBV y ocasionando el uso de eritropoyetina. No obstante, los beneficios potenciales de la eritropoyetina deben

ser balanceados con los efectos secundarios potenciales, con el hecho de que su uso en la terapia HCV no está aprobado por la FDA y debe considerarse su costo. Esta sugerencia se fundamenta en datos surgidos de sub-análisis retrospectivos de estudios de fase III, con las limitaciones que ello implica. Un estudio prospectivo en curso podría clarificar cuál es la mejor conducta a seguir, ya sea reducir las dosis de RBV o de usar libremente eritropoyetina.<sup>33</sup>

Si ocurre un evento adverso vinculado al IP utilizado, el cual limita su uso, el tratamiento con PR puede continuarse. Ante la aparición de un evento adverso, el IP debe suspenderse, y no puede reducirse su dosis. No hay datos que sugieran que pueda sustituirse un IP por el otro. Si un paciente sufre de un efecto adverso serio relacionado con el PegIFN y/o la RBV, las dosis de PegIFN y/o RBV deben ser reducidas o discontinuadas. Si el PegIFN y/o RBV son discontinuados, el IP debe ser suspendido.

Información adicional sobre el manejo de estos efectos adversos puede encontrarse en los prospectos de ambos fármacos.<sup>27,28</sup>

# ¿Qué medidas podemos tomar para mejorar la tasa de RVS?

El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis crónica por HCV es obtener la mayor tasa de RVS posible. Las diferentes tasas de RVS están en relación a factores del huésped, a factores virales, al tipo de tratamiento elegido y a la adherencia del paciente a éste. Esta última, a su vez, depende de la tolerancia, la educación y la contención del paciente, del apropiado manejo de los eventos adversos y de la presencia de un adecuado equipo asistencial multidisciplinario. Está claramente establecido que la adherencia al tratamiento con PR es uno de los factores más determinantes de la RVS. Aquellos pacientes que adhieren al tratamiento en más del 80% del tiempo y más del 80% de las dosis de PR obtienen tasas de RVS similares a las de la triple terapia con IPs y PR.34 A pesar de su importancia, hay estudios que documentaron que ésta es subóptima, con tasas de cumplimiento en solo el 60% de los pacientes tratados.35

Aunque el agregado de IPs aumenta la RVS y permite reducir la duración del tratamiento en muchos pacientes, también plantea interrogantes respecto a la adherencia, ya que los eventos adversos son más frecuentes, los regímenes son más complejos, se requie-

re de la ingesta de ciertos alimentos antes de la toma de los comprimidos y el número de éstos aumenta significativamente. <sup>4-10</sup> A su vez, a diferencia del tratamiento con PR, la falta de adherencia con el uso de IPs no solo se asocia a una disminución de la tasa de RVS, sino también al riesgo de aparición de RAVs.

Por lo tanto, resulta necesario implementar diversas medidas a fin de optimizar las tasas de RVS con el uso de los IPs. Entre ellas debemos enfatizar la adecuada selección de los candidatos y del régimen a utilizar, el monitoreo virológico estricto con tecnología adecuada y, quizás lo más significativo, el abordaje por un equipo multidisciplinario de profesionales supervisados por médicos idóneos en hepatología.

# ¿Cuáles son las interacciones farmacológicas de los AAD?

Dado que los pacientes con HCV frecuentemente reciben otras medicaciones, y que los IPs pueden inhibir las enzimas hepáticas que participan en su metabolismo (CYP2C, CYP3A4 o CYP1A), se realizaron estudios para identificar interacciones potenciales con aquellos fármacos que suelen ser coadministrados (Tabla 7). Ambos, el BOC y el TVR se asociaron a interacciones con varias de las drogas examinadas modificando su perfil farmacocinético en distintas direcciones. Es de particular importancia, por lo tanto, que el médico tratante revea esta información como está listada en el prospecto correspondiente a cada una de las drogas antes de comenzar el tratamiento del HCV.27,28 Esta información también puede ser obtenida en el sitio Web de la FDA: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Otros sitios útiles son: http//:222.druginteractions.com y www.hep-druginteractions.org.

#### ¿Cuál es el rol de las pruebas IL28B en la decisión de someter a tratamiento y en la selección de un régimen terapéutico?

La probabilidad de obtener una RVS con PR y de lograr la resolución espontánea de la infección aguda por HCV difiere dependiendo de la secuencia nucleotídica cerca del gen de IL28B en el cromosoma 19.<sup>2,3</sup> La detección de un polimorfismo de nucleótido único de los alelos C o T, en la posición rs12979860, es predictor de una RVS.<sup>2</sup> El genotipo CC es encontrado más del doble de las veces en personas que han eliminado espontáneamente la infección HCV que en aquellas que han progresado a hepatitis crónica. En pacientes caucásicos infecta-

Droga	Contraindicada con BOC <sup>26</sup>	Contraindicada con TVR <sup>27</sup>
Antagonista de adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosina	Alfuzosina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.	N/D
Tuberculostáticos	Rifampicina	Rifampicina
Derivados ergotamínicos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.
Agentes proquinéticos	Cisaprida	Cisaprida
Productos a base de hierbas	Hypericum perforatum	Hypericum perforatum
Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina.	Atorvastatina, lovastatina, simvastatina.
Anticonceptivos orales	Drospirenona	N/D
Neurolépticos	Pimozida	Pimozida
Inhibidores de la PDE5	Sildenafil o tadalafilo, cuando se usan para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.	Sildenafil o tadalafilo, cuando se usan para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.
Sedantes/hipnóticos	Midazolam administrado por vía oral; triazolam.	Midazolam administrado por vía oral, triazolam.

**Tabla 7.** Drogas contraindicadas para su uso conjunto con BOC y TVR..

dos con G1 tratados con PR la tasa de RVS también varía en función del genotipo de IL-28B. La RVS es del 69%, 33% y 27%, dependiendo de si son portadores de genotipos CC, CT y TT, respectivamente.<sup>36</sup> El valor predictivo positivo (VPP) de RVS del genotipo de IL28B es superior a todos los otros factores pretratamiento ya descriptos, siendo más alto para G1 que para G2 y 3.<sup>36,37</sup> Existen otros polimorfismos cerca del gen de IL28B que también predicen RVS, incluyendo la detección del alelo G o T en la posición rs8099917, donde T es el genotipo favorable, y provee la misma información en esencia en caucásicos, como C en rs12979860.<sup>38,39</sup>

En un estudio, así como en los análisis preliminares de la información de registro de la fase III, el genotipo IL28B permaneció siendo predictivo de RVS, incluso en pacientes tratados con TVR.<sup>40</sup>

En términos generales se acepta que IL28B tipo CC mantiene un valor predictivo en los regímenes con IP, pero que es de menor peso. 11 Resulta inapropiado comparar el VPP de la determinación del genotipo de IL-28B entre el BOC y TVR, dado que los regímenes utilizados difieren significativamente. Es esperable que en los regímenes con BOC el peso de la determinación del IL-28B sea mayor que en los regímenes con TVR por el hecho de que todos los pacientes fueron tratados con una fase inicial de PR sin IP. Ello hace que la cinética viral temprana de los pacientes dependa en una mayor proporción de su respuesta al PR, régimen donde IL-28B ha demostrado su eficiencia predictiva con claridad.

En el estudio SPRINT 2, en los pacientes caucá-

sicos tratados con BOC por 48 semanas la RVS fue del 80%, 71% y 59%, en portadores de genotipos CC, CT y TT, respectivamente. En pacientes caucásicos del estudio *ADVANCE* tratados con TVR por 12 semanas, la RVS fue del 90%, 71% y 73% en portadores de genotipos CC, CT y TT, respectivamente. 22

El genotipo IL28B también ayuda a predecir la probabilidad de ser tratado con un régimen de TGR. En pacientes caucásicos *naïve* tratados con BOC en el estudio *SPRINT-2*, el 89% de los portadores de genotipos CC lograron HCV RNA indetectable a la semana 8 y pudieron ser tratados con regímenes TVR, comparados contra solo el 52% de los CT/CT. <sup>41</sup> En el estudio *ADVANCE* el 78%, 57% y 45% (CC, CT y TT, respectivamente) de los pacientes caucásicos naïve tratados con TVR lograron una eRVR. <sup>42</sup>

Por otro lado, el valor predictivo negativo (VPN) del alelo T con terapias que incluyen IPs no es lo suficientemente alto como para restringir su indicación, ya que más de la mitad de los caucásicos con el genotipo TT obtuvieron RVS.<sup>38,39</sup>

Aunque el genotipo IL28B provee información acerca de la probabilidad de obtener una RVS y de realizar un tratamiento acortado, los datos son insuficientes para posponer el uso de IPs en personas con un genotipo CC favorable tanto como su no administración en portadores de genotipos desfavorables (CT/TT). Por lo tanto, no se debe sugerir su uso sistemático previo al inicio de las terapias que incluyen IPs.

En resumen, estos datos indican que el genotipo IL28B es un factor predictivo significativo pretrata-

miento en relación a las respuestas al tratamiento. No existe suficiente información para determinar si las pruebas IL28B pueden ser usadas para recomendar la elección de EdT en lugar de un régimen basado en IP con un genotipo favorable (CC) y la decisión sobre la duración de la terapia en cualquiera de los regímenes mencionados.

#### ¿Qué lugar queda para la terapia dual con PR?

Los pacientes *naïve*, no cirróticos, con baja carga viral (<800.000 UI/ml) y sin otros factores de riesgo de falla al tratamiento (genotipo IL-28B, edad, origen étnico, IMC, diabetes tipo 2, HCV G1a vs G1b), que logren una RVR durante la fase de *lead-in* del tratamiento con IP, podrían considerarse eventualmente como candidatos para continuar con PR y no incorporar el IP al esquema. Esta decisión debe tomarse teniendo en cuenta la tasa de RVS y los potenciales costos y efectos adversos con el agregado de un IP.

#### **Conclusiones**

Estas recomendaciones se plantean como guías para diferentes escenarios clínicos y virológicos que implican una selección adecuada del paciente y de la combinación de drogas a utilizar. A partir de esta selección es que se determinan la estrategia de tratamiento, su monitoreo y los momentos de evaluación durante el tratamiento que definen la efectividad o fracaso del mismo.

En la era de los IPs resulta prioritario definir el estadio de la enfermedad hepática (especialmente la presencia o ausencia de cirrosis) y el tipo de respuesta al tratamiento anterior. En base a estas opciones se plantearán 5 escenarios clínicos posibles que se resumen en las Tablas 8 a 12 y en las Figuras 1 a 5 que se encuentran disponibles en la versión on-line en: <a href="http://www.aaeeh.org.ar/img-noticias-portada/AAEEH-hepatitis-c-genotipo-1.pdf">http://www.aaeeh.org.ar/img-noticias-portada/AAEEH-hepatitis-c-genotipo-1.pdf</a>.

Los esquemas de tratamiento con los IPs (BOC y TVR) difieren entre sí. En los estudios con BOC se utilizó PegIFN-a2b (*PegIntron; Merck, Whitehouse Station,* NJ, USA) en una dosis de 1.5 µg/kg/semana y ribavirina (*Rebetol; Merck*) en una dosis según el peso de 600–1.400 mg/día divididas en dos tomas. En los estudios con TVR se utilizó PegIFN-a2a (*Pegasys; Roche,* Basilea, Suiza) en una dosis de 180 µg/semana y ribavirina (*Copegus; Roche*) en una dosis de 1.000 mg (<75 kg) o 1.200 mg (>75 kg) por día. De manera similar a lo ocurrido con el EdT, <sup>43</sup> con los regímenes de IPs, tampoco se encontraron

diferencias significativas al comparar PegIFN-a2a y PegIFN-a2b. En pequeños estudios que han utilizado el TVR con PegIFN-a2b<sup>44</sup> y el BOC con PegIFN-a2a<sup>45</sup> no se han encontrado diferencias significativas. Por lo tanto, PegIFN-a2a y PegIFN-a2b podrían usarse indistintamente con BOC y TVR, así como también podrían intercambiarse las diferentes marcas de RBV. De acuerdo a la información disponible, BOC y TVR pueden utilizarse indistintamente. No hay estudios que comparen la mayor eficacia de un IP sobre el otro.

En el mediano plazo el tratamiento de la hepatitis crónica por HCV genotipo 1 se basará en el uso de un IP (BOC o TVR) en combinación con PR. Para obtener los máximos beneficios con la llegada de estos esquemas a la práctica clínica habitual, los médicos tratantes deberán convertirse en expertos en el manejo de los mismos. Deberán conocer cómo varían los esquemas de acuerdo a las características de cada paciente, cuándo modificar o suspender el mismo, ya sea por efectos adversos o por una inadecuada respuesta virológica. Con la triple terapia será posible reducir el tiempo de tratamiento y obtener una mayor tasa de RVS que con el EdT. Sin embargo, la triple terapia se asocia con un aumento de los efectos adversos, con un aumento de los costos, con esquemas de tratamiento complejos, con un monitoreo clínico y de laboratorio frecuente y con el riesgo de aparición de variantes resistentes al tratamiento.

Queda claro después de revisar estas recomendaciones que el precio que se debe pagar por mejorar la RVS en los pacientes con hepatitis crónica C G1 es una complejización del mismo, nuevos eventos adversos y mayores costos del tratamiento. Estos inconvenientes nos llevan a hacer las siguientes reflexiones:

- Se debe poner énfasis en una meticulosa selección y seguimiento de los pacientes. Para ello se requiere no solo del *expertise* profesional, sino también de la estructura y del soporte multidisciplinario necesarios para un manejo adecuado de los eventos adversos.
- Si no se lo hace de esta manera, estaremos utilizando de modo incorrecto un recurso económico finito, exponiendo a los pacientes a eventos adversos potencialmente importantes y favoreciendo al desarrollo de variantes resistentes a los nuevos antivirales orales que surgirán en el futuro cercano.

Otros antivirales de acción directa, incluyendo IPs de segunda generación, análogos de nucleós(t)

idos y no nucleósidos inhibidores de la polimerasa, inhibidores de la NS5A e inhibidores de la ciclofilina se encuentran en diversas fases de desarrollo. La combinación de antivirales con diferentes mecanismos de acción con ribavirina o sin ella nos permitiría, en un futuro cercano, quitar el PegIFN de los esquemas de tratamiento.

En la medida en que el tratamiento de la hepatitis crónica por HCV continúe con estos avances tan dinámicos, las recomendaciones de la AAEEH irán modificándose a la par.

#### Referencias

- 1. Fassio E, Schroder T, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007. Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:56-74.
- 2. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009;461:399-401.
- 3. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009;461:798-801.
- 4. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al, for SPRINT-,1 Investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010;376:705-716.
- 5. Poordad F, McCone JJr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al, for SPRINT-,2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364: 1195-1206.
- 6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al, for HCV RESPOND-,2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207-1217.
- 7. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al, for PROVE,1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2009;360:1827-1838.
- 8. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al, for PROVE, 2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009;360:1839-1850.
- 9. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al, for ADVAN-CE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-2416.

- 10. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364:2417-2428.
- 11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for Study of Liver Diseases. 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 2011:54:1433-1444.
- 12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-264.
- 13. American Heart Association. http://my.americanheart.org/ idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm-319826.p4.
- 14. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, DeshpandeAM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003;139:493-498.
- 15. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958-965.
- 16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-982.
- 17. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al, for PEGASYS International Study Group. Peginterferonalpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140:346-355.
- 18. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med 2007;147:677-684.
- 19. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. Hepatology 2010;51:2069-2076.
- 20. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2010;52:833-844.
- 21. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology 2010;139:120-129.
- 22. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with directacting antiviral drugs against hepatitis C virus. Hepatology 2011;53:1742-1751.
- 23. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. PLoS One 2009;4:e8209.

- 24. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, et al. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naive genotype 2 and 3 hepatitis C patients: interim results of study C209. J Hepatol 2009;50(suppl 1):S22.
- Silva M, Kasserra C, Gupta S, Treitel M, Hughes E, O'Mara E, et al. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naive subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. Hepatol Int 2011;5:553–558.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, ILLUMINATE Study Team. Responseguided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.
- Victrelis [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2011.
- 28. Incivek [package insert]. Cambridge, MA: Vertex; 2011.
- Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. Gastroenterology 2007;132:1767-1777.
- 30. Zeuzem S, Sulkowski M, Zoulim F, Sherman KE, Albert A, Wei LJ, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: interim analysis of the Extend study. Hepatology 2010;52: 436A.
- 31. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MS, Bronowicki JP, Reddy KR, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. J Hepatol 2011;54(suppl 1):S195-S196.
- 32. Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal NH, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naive patients who received telaprevir-based regimen in the ADVANCE and ILLUMI-NATE phase 3 studies. J Hepatol 2011; 54(suppl 1):S195.
- ClinicalTrials.gov. Boceprevir/peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C: erythropoietin use versus ribavirin dose reduction for anemia (P06086 AM2). Disponible en: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01023035.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;123:1061-1069.
- Mitra D, Davis KL, Beam C, Medjedovic J, Rustgi V. Treatment patterns and adherence among patients with chronic hepatitis C virus in a US managed care population. Value Health 2010;13:479-486.

- 36. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology 2010;139:120-129.
- 37. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. Gastroenterology 2010;139:821-827.
- 38. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet 2009;41:1100-1104.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009;41:1105-1109.
- 40. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. Hepatology 2010;52:421-429.
- 41. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski M, et al. IL28B polymorphism predicts virological response in patients with chronic hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. J Hepatol 2011;54(suppl 1):S6.
- 42. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej NH, Muir AT, Adda N, et al. Telaprevir substantially improves SVR rates across all IL28b genotypes in the advanced trial. J Hepatol 2011;54:S1369.
- 43. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment ofhepatitis C infection. N Engl J Med 2009; 361:580-593.
- 44. Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011; 140: 459-468.
- 45. Flamm SL, Lawitz EJ, Jacobson IM, et al. High sustained virologic response (SVR) among genotype 1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2A/ ribavirin. Gastroenterology 2011;140:S145.