Mª del Carmen Avendaño López

Catedrática de Química Orgánica
Académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

"United States to approve potent oral drugs for hepatitis C. Improved treatments offer hope for eradication of viral liver infection"

Nature News 2013 doi:10.1038/nature.2013.14059

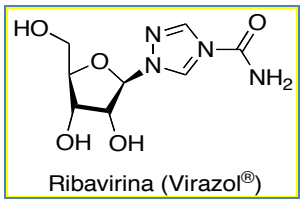
La FDA aprobó el 6 de diciembre de 2013 el fármaco sofosbuvir (Sovaldi®) y la EMA lo hizo el 17 de enero de 2014. Su precio ha generado una enorme controversia entre los que opinan que es inabordable y los que lo justifican por las ventajas que supone frente a tratamientos anteriores. Sofosbuvir forma parte de un grupo de nuevos fármacos contra el virus de la hepatitis C (HCV), desarrollados por distintas compañías que quieren conseguir una parte de este jugoso mercado.

COMENTARIOS SOBRE LA HEPATITIS C, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Uno de los mayores problemas inherentes al uso de transfusiones de sangre es la presencia de agentes infecciosos que no han sido detectados en la sangre de los donantes. Entre ellos podrían encontrarse los virus HCV y HIV, causantes de la hepatitis C y del SIDA respectivamente. Tras conocerse en los años 1970 que existía un tipo de hepatitis diferente a las entonces conocidas (A y B), tuvieron que transcurrir casi 20 años para que en 1989 se identificara el virus de la hepatitis C y se desarrollara un test diagnóstico (1). Los test diagnósticos, generalizados en USA en 1992, redujeron el riesgo de contagiarse con el virus de la hepatitis C de un 30% en 1970 a prácticamente un 0% en el año 2000. Mientras tanto, como hasta finales de los años 80 el virus HCV no se analizaba en las donaciones de sangre, muchas personas se infectaron a través de estas transfusiones o compartiendo agujas inyectables. Hay dos tipos de hepatitis C: la aguda y la crónica. En la primera, el cuerpo es capaz de liberarse del virus por sí solo, pero de un 75 a un 85% de los pacientes infectados puede desarrollar hepatitis crónica y graves problemas hepáticos. Según la OMS, del 60 al 80% de las personas con hepatitis C crónica no tienen síntomas, pero cuando estos aparecen, el hígado ya ha comenzado a dañarse por cirrosis o, en casos muy avanzados, por carcinoma

hepático. Todavía no existe ninguna vacuna que sea preventiva contra la hepatitis C y, aunque es posible generar respuestas inmunes celulares amplias que duren por lo menos un año, parecen necesitarse muchos más esfuerzos para conseguir el éxito en este campo.

La hepatitis C es la causa más importante de los trasplantes de hígado, aunque el tratamiento antiviral ha de continuarse después del trasplante debido a que, incluso los fármacos orales más activos, son incapaces de estimular una respuesta inmune duradera, por lo que un paciente puede ser reinfectado. Por otra parte, dado que este virus progresa muy lentamente, es posible encontrar las complicaciones hepáticas graves que hemos mencionado transcurridos 20, 30 o 40 años desde su infección. El pronóstico y la expectativa de vida de estos pacientes depende del daño hepático y de la respuesta a los tratamientos. El número de enfermos contagiados con el virus de la hepatitis C (HCV) supone un 3% de la población mundial, unos 170 millones de personas, de las que 9 millones residen en la Unión Europea. Estos enfermos se han tratado durante décadas con combinaciones de fármacos. En una de las más utilizadas se combina el interferón α, un activante del sistema inmune que también se usa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y se administra como inyectable, con ribavirina administrada por vía oral. La ribavirina (Virazol®) es un análogo de un nucleósido de purina en el que la base nitrogenada es triazolcarboxamida. Es un antiviral de amplio espectro que, en el caso de la hepatitis C, ejerce su efecto antiviral a través de diversos mecanismos, entre ellos produciendo en el virus una mutagénesis letal (3). En esta combinación, el interferón α puede reemplazarse por peginterferón α (PEG-intron), que se administra por vía subcutánea en el abdomen o en el muslo. Estas combinaciones pretenden estimular el sistema inmune y, a la vez, matar el virus.



Ribavirina (Virazol®)

El éxito de los tratamientos de la hepatitis C crónica dependen a su vez del genotipo del virus infectante. En USA, un 75% de los pacientes infectados tienen el genotipo 1 (el más difícil de curar), entre un 20 y un 25% tienen el genotipo 2 o el 3, y un pequeño porcentaje posee los genotipos 4, 5 o 6. Los pacientes con genotipos 2 ó 3 tienen más posibilidades de curarse totalmente que los del genotipo 1 y, además, sus tratamientos son más cortos.

LA CARRERA PARA ENCONTRAR NUEVOS TRATAMIENTOS ANTI HCV

En breve, los importantes efectos secundarios que produce el interferón podrían eliminarse con la reciente o inminente aprobación de fármacos antivirales orales, muy eficaces, que interfieren la replicación del virus y su capacidad para fabricar sus propias proteínas. Según los expertos, la erradicación de esta enfermedad en el mundo es ahora al menos en teoría un objetivo realista, ya que este virus no tiene ningún reservorio animal, la enfermedad se desarrolla muy lentamente, y las personas no se contagian fácilmente si no es a través de la sangre u otros fluidos corporales contaminados. La FDA aprobó el 6 de diciembre de 2013 el fármaco sofosbuvir (Sovaldi®) en combinación con ribavirina (RBV) para el tratamiento oral de la hepatitis C producida por los genotipos 2 y 3, mientras que para los genotipos 1 y 4 se requiere un tratamiento triple con la adición de interferón pegilado. La EMA lo hizo el 17 de enero de 2014. Sofosbuvir, descubierto por la empresa Pharmasset pero desarrollado por Gilead Sciences, es en realidad un profármaco que se metaboliza originando el fármaco activo 2'-desoxi-2'-α-fluoro-β-C-metiluridina-5'-trifosfato, un antimetabolito que inhibe la polimerasa de ARN denominada NS5B, que es la enzima que utiliza el virus HCV para la síntesis de su ARN. Ya se conocían varios análogos de nucleósidos activos en la hepatitis C (la propia ribavirina), pero su potencia era muy baja debido a que la incorporación del primer grupo fosfato, necesaria para originar después el nucleótido trifosfato, es lenta. En sofosbuvir este grupo ya está presente, aunque se ha modificado para optimizar su farmacocinética enmascarando las dos cargas negativas del grupo fosfato a fin de facilitar su entrada en las células infectadas (Figura 1).

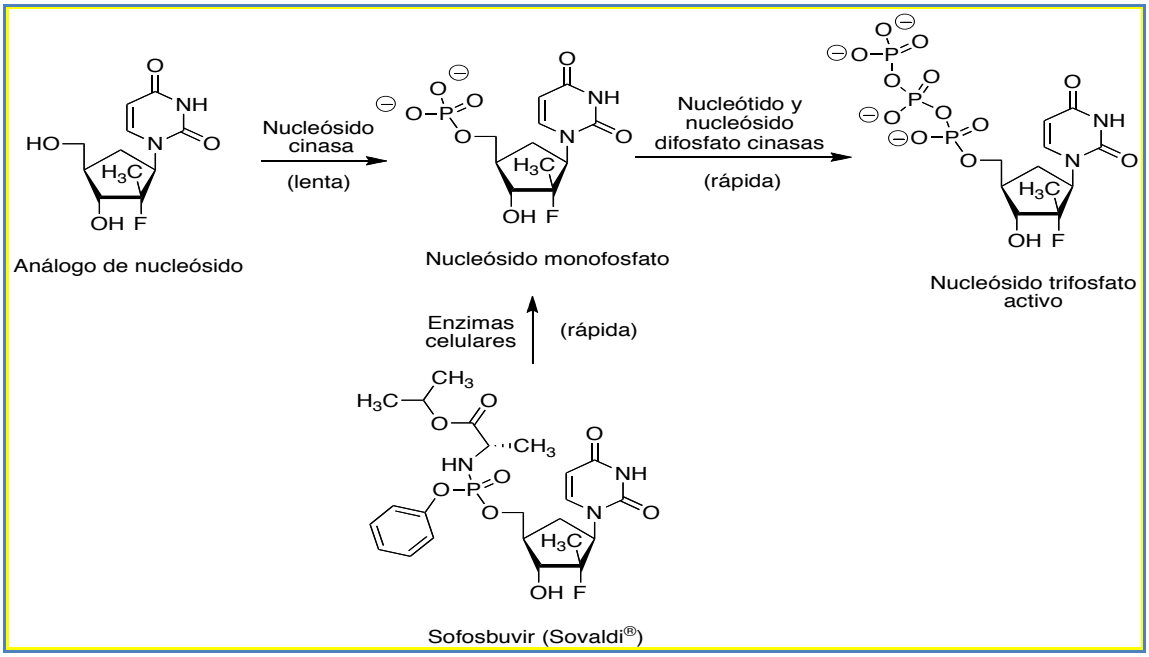
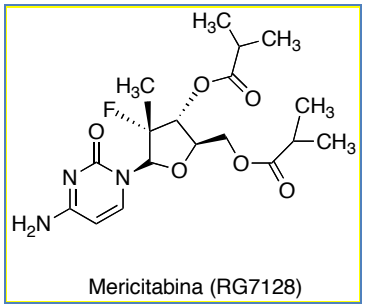


Figura 1.- Biotransformación del profármaco sofosbuvir en un nucleósido monofosfato y su siguiente difosforilación al nucleósido trifosfato activo.

Los tratamientos que incluyen sofosbuvir son aproximadamente una mitad más cortos que los utilizados anteriormente, pero su principal ventaja es que en los genotipos 2 y 3 del virus puede omitirse el interferón y, por tanto, sus efectos secundarios. En estos regímenes libres de interferón, la neutropenia, fatiga, náuseas, dolor de cabeza, prurito e irritabilidad se ven muy reducidos o están prácticamente ausentes. Otra ventaja es que los nucleótidos inhibidores de la ARN polimerasa parecen poco proclives a desarrollar resistencias, mientras que los inhibidores de otras enzimas víricas, como por ejemplo la proteasa, las desarrollan rápidamente, lo que justifica en gran parte su fracaso en clínica. Aunque no puede descartarse que se desarrollen nuevos tipos de virus resistentes a estos nuevos tratamientos, parece que esta posibilidad no es fácil, debido fundamentalmente a su extremada potencia. Pharmasset ya tenía varios compuestos de este tipo en desarrollo, como mericitabina (RG7128) (4), un análogo del nucleósido citidina que se encuentra en estudios clínicos de fase II y se desarrolla en conjunción con Roche.

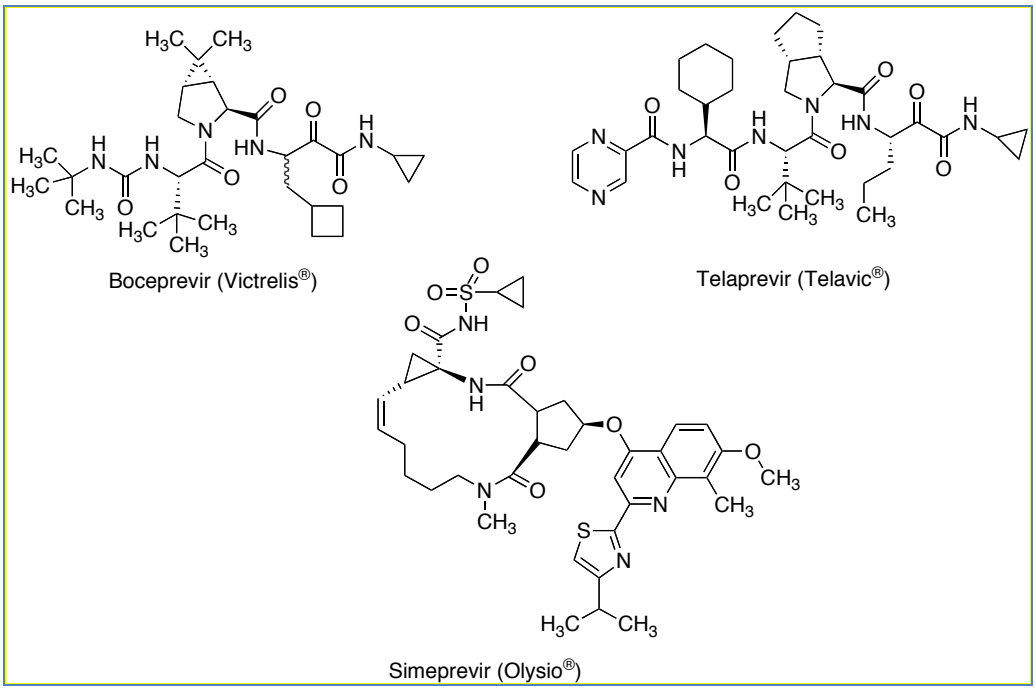


Mericitabina (RG7128)

Desafortunadamente, sofosbuvir es un sustrato de la glicoproteína de transporte P (Pgp), por lo que los fármacos que la inducen podrían afectar su absorción intestinal. Sin embargo, el mayor problema para usar sofosbuvir es el precio del tratamiento, que se cifra entre 84.000 $ (1.000 $/día) para su uso en los genotipos 1 y 2 y 168.000 $ para el tratamiento del genotipo 3, que requiere 24 semanas. En el Reino Unido su precio se calcula en 35.000 £. Este precio ha generado una enorme controversia entre los que opinan que es inabordable y los que piensan que está justificado por las ventajas que supone frente a tratamientos anteriores. La organización "Doctors of the World" lo ha criticado duramente (5), y es que, a diferencia de lo que ha ocurrido con los tratamientos anti-HIV que duran toda la vida de los pacientes, estos tratamientos pueden durar sólo 12 semanas por lo que las empresas farmacéuticas no tienen ningún incentivo para bajar los precios.

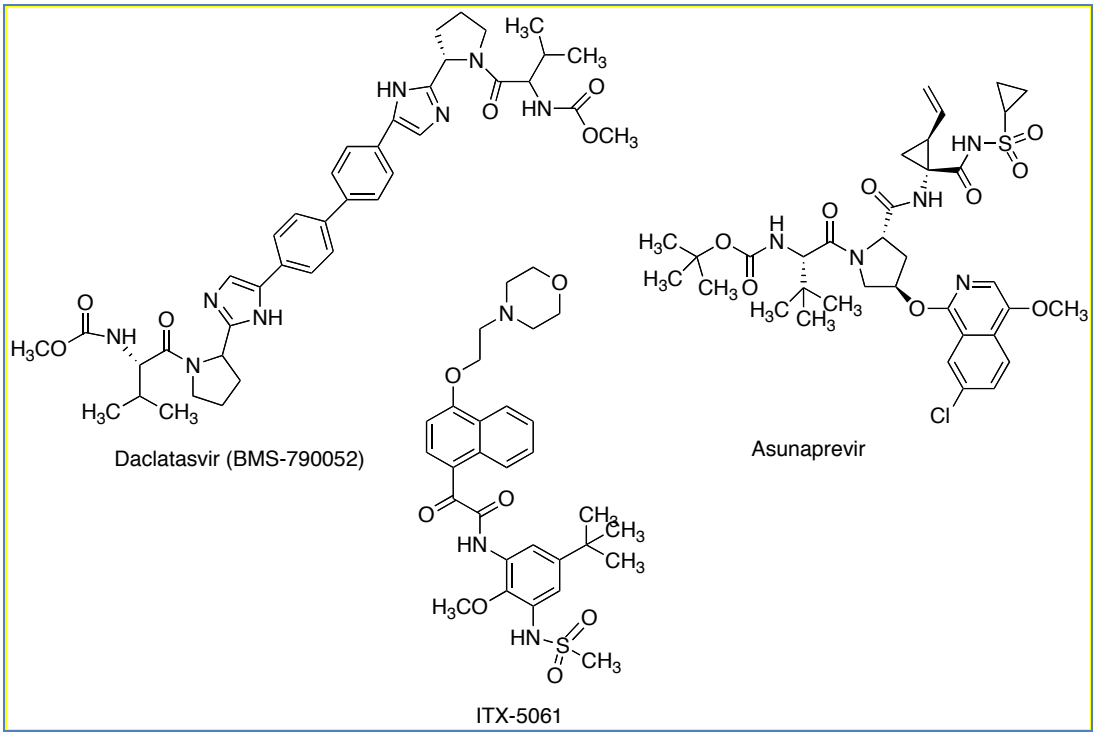
Sofosbuvir forma parte de un grupo de nuevos fármacos anti HCV de los que actualmente hay unos 60 compuestos en desarrollo preclínico o clínico, ya que todas las compañías quieren conseguir una parte de este jugoso mercado. Entre ellos se encuentran los inhibidores de la proteasa NS3/4A (esencial para que el virus produzca sus propias proteínas) boceprevir (Victrelis®) (6) desarrollado por

Shering-Plough y luego por Merck y aprobado por la FDA el 13 de Mayo de 2011, telaprevir (Telavic®) (7) desarrollado por Vertex y Jonson&Johnson y aprobado por la FDA el 23 de mayo de 2011, y simeprevir (Olysio®) (8), desarrollado por Janssen y aprobado también por la FDA el 22 de noviembre de 2013. Los tres están indicados para el tratamiento del genotipo 1 del virus HCV combinados con interferón pegilado y ribavirina.

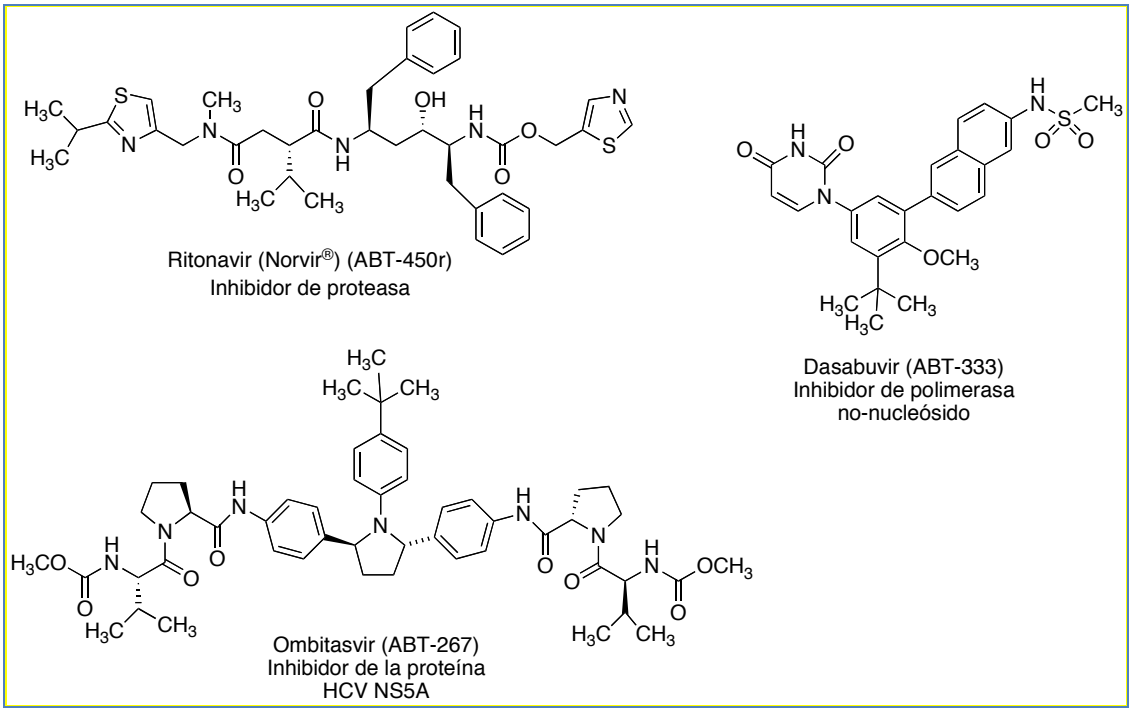


La firma Bristol-Myers-Squibb descubrió en el año 2010 una proteína del virus HCV llamada NS5A que, aunque no es una enzima, es esencial para la unión de las partículas virales infecciosas y para la amplificación del RNA1 vírico (9). Daclatasvir (10) es un inhibidor de esta proteína desarrollado por Bristol-Myers Squibb cuya aprobación se ha solicitado a la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Esta solicitud busca la aprobación de este fármaco en combinación con otros agentes, incluido sofosbuvir. Asunaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3 que se encuentra en ensayos clínicos de fase III y está siendo desarrollado por la misma empresa (11). Otra estrategia ha sido tratar de parar la expansión del virus en el interior de un paciente impidiendo su entrada en otras células. Cuando un equipo de virólogos demostró en 2011 que este virus requiere la presencia de la proteína receptora denominada factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para penetrar en las células humanas (12), se planteó el estudio clínico de inhibidores EGFR que ya estaban comercializados como fármacos anticáncer, como erlotinib (Tarceva®). Otro mecanismo de entrada de HCV en las células humanas implica a la proteína de transmembrana denominada *scavenger* receptor B1 (SRB1), que funciona como un receptor de lipoproteínas de alta densidad facilitando su entrada

en el hígado. El compuesto ITX-5061 inhibe este mecanismo. Desarrollado por iTherX Pharmaceuticals, se encuentra en ensayos clínicos fase II.



Un nuevo régimen antiviral oral, desarrollado por AbbVie (una subdivisión de Abbott) en colaboración con Enanta, está formado por una combinación del inhibidor de proteasa ritonavir (ABT-450/r), el inhibidor de NS5A ombitasvir (ABT-267) y el inhibidor de polimerasa no nucleósido dasabuvir (ABT-333).



Este régimen ha sido calificado de revolucionario para el tratamiento del HCV del genotipo 1 ya que, según un ensayo clínico de fase III con 700 enfermos de hepatitis C sin cirrosis y sin tratamiento previo, ha logrado curar de esta patología al 96% de los pacientes (13). Doce semanas de tratamiento con esta combinación, sin ribavirina, produjo una respuesta antiviral sostenida entre los pacientes con genotipo HCV1b, mientras que la respuesta de los pacientes con genotipo HCV1a fue mejor incluyendo ribavirina. AbbVie confía en su pronta aprobación.

CONCLUSIÓN

En los nuevos tratamientos anti HCV se está siguiendo el camino del SIDA: añadir complejidad a los cócteles antivirales. De esta forma, es normal esperar un aumento de la eficacia, pero también de los efectos secundarios. Los especialistas advierten que hay que andar con cautela, ya que otro inhibidor de proteasa estudiado previamente por Boehringer Ingelheim, fue demasiado tóxico, y varios HCV inhibidores de polimerasa mostraron efectos secundarios inaceptables que impidieron su posterior desarrollo. Además, como ya hemos mencionado, los inhibidores de proteasa son muy proclives a desarrollar resistencias. Son muchos los que creen que en esta carrera por conseguir el éxito, los nucleósidos inhibidores de polimerasa (que impiden que el virus copie su genoma), de los que sofosbuvir es el primero en ser aprobado, serán ingredientes indispensables en cualquier cóctel anti-HCV.

REFERENCIAS

1. a) Choo, Q. L.; Kuo, G.; Weiner, A. J.; Overby, L. R.; Bradley, D. W.; Houghton, M.; (1989) "Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome", *Science,* 244, 359-362. b) Kuo, G.; Choo, Q. L.; Alter, H. J.; Gitnick, G. L.; Redeker, A. G.; Purcell, R. H.; Miyamura, T.; Dienstag, J. L.; Alter, M. J.; Stevens, C. E.; *et al.*; (1989) "An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis", *Science*, 244, 362-364.
2. U.S. Department of Health & Human Services (2012) "Treating Chronic Hepatitis C: A Review of the Research for Adults", Retrieved November 11, 2013, from http://effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports.
3. Ortega-Prieto, A. M.; Sheldon, J.; Grande-Pérez, A.; Tejero, H.; Gregori, J.; Quer, J.; Esteban, J. I.; Domingo, E.; Perales, C.; (2013) "Extinction of Hepatitis C Virus by Ribavirin in Hepatoma Cells Involves Lethal Mutagenesis", *PLoS ONE* 8, e71039. doi:10.1371/journal.pone.0071039.
4. Guedj, J.; Dari, H.; Shudo, E.; Smith, P.; Perelson, A. S.; (2012) "Hepatitis C viral kinetics with the nucleoside polymerase inhibitor mericitabine (RG7128)", *Hepatology*, 55, 1030-1037.
5. Waldman, R. (Doctors of the World); (2013) "Gilead's HCV drug sofosbuvir approved by the FDA but accessible for how many?" Press Release, December 9.
6. Njoroge, F. G.; Chen, K. X.; Shih, N. Y.; Piwinski, J. J.; (2008) "Challenges in modern drug discovery: a case study of boceprevir, an HCV protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection" *Acc. Chem. Res.* 41, 50-59.
7. Lin, C.; Kwong, A. D.; Perni, R. B.; (2006) "Discovery and development of VX-950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3/4A serine protease" *Infect. Disord. Drug Targets* 6, 3-16.

8. Lin, T. I; Lenz, O; Fanning, G; Verbinnen, T; Delouvroy, F; Scholliers, A; Vermeiren, K; Rosenquist, A; Edlund, M; Samuelsson, B.; Vrang, L.; De Kock, H.; Wigerinck, P.; Raboisson, P.; Simmen, K. (2009) "In vitro activity and preclinical profile of TMC435350, a potent hepatitis C virus protease inhibitor" *Antimicrob. Agents and Chemother.,* 53, 1377-1385.
9. Gao, M.; Nettles, R. E.; Belema, M.; Zinder, L. B.; Nguyen, V. N.; Fridell, R. A.; Serrano-Wu, M. H.; Langley, D. R.; Sun, J. H.; O'Boyle, D. R.; Lemm, J. A.; Wang, C.; Knipe, J. O.; Chien, C.; Colonno, R. J.; Grasela, D. M.; Meanwell, N. A.; Hamann, L. G. (2010) "Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect" *Nature*, 465, 96-100.
10. Lok, A. S.; Gardiner, D. F.; Lawitz, E.; Martorell, C.; Everson, G. T.; Ghalib, R.; Reindollar, R.; Rustgi, V.; McPhee, F.; Wind-Rotolo, M.; Persson, A.; Zhu, K.; Dimitrova, D. I.; Eley, T.; Guo, T.; Grasela, D. N.; Pasquinelli, C.; (2012) "Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1", *New Engl. J. Med*. 366, 216-224.
11. Lupberger, J.; Zeisel, M. B.; Xiao, F.; Thumann, Ch.; Fofana, I.; Zona, L.; Davis, Ch.; Mee, Ch. J.; Turek, M.; Gorke, S.; Royer, C.; Fischer, B.; Zahid, M. N.; Lavillette, D.; Fresquet, J.; Cosset, F.-L.; Rothenberg, S. M.; Pietschmann, T.; Patel, A. H.; Pessaux, P.; Doffoël, M.; Raffelsberger, W.; Poch, O.; McKeating, J. A.; Brino, L.; *et al.* (2011) "EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy" *Nature Medicine*, 17, 589-595.
12. Sulkowski, M. S.; Kang, M.; Matining, R.; Wyles, D.; Johnson, V. A.; Morse, G. D.; Amorosa, V.; Bhattacharya, D.; Coughlin, K.; Wong-Staal, F.; Glesby, M. J.; (2014) "Safety and Antiviral Activity of the HCV Entry Inhibitor ITX5061 in Treatment-Naive HCV-Infected Adults: A Randomized, Double-Blind, Phase 1b Study", *J. Infect. Dis.* 209, 658-667.
13. Ferenci, P.; Bernstein, D.; Lalezari, J.; Cohen, D.; Luo, Y.; Cooper, C.; Tam, E.; Marinho, R. T.; Tsai, N.; Nyberg, A.; Box, T. D.; Younes, Z.; Enayati, P.; Green, S.; Baruch, Y.; Bhandari, B. R.; Caruntu, F. A.; Sepe, T.; Chulanov, V.; Janczewska, E.; Rizzardini, G.; Gervain, J.; Planas, Planas; Moreno, Ch.; Hassanein, T.; Xie, W.; King, M.; Podsadecki, T.; Reddy, K. R.; (2014) "ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV", *New Eng. J. Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa1402338.