

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes monoinfectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada

PROTEASE INHIBITORS (BOCEPREVIR AND
TELAPREVIR) IN THE TREATMENT OF CHRONIC HCV
INFECTION: RELATIVE EFFICACY, SAFETY AND
EFFICIENCY. *Executive summary*



CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Informe de Evaluación
de medicamentos

Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada



Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 921 581 - Fax: +34 955 923 572

e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Sevilla, junio 2012

INFORME_1

2012

Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes monoinfectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada

Informe de evaluación de medicamentos

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla

España – Spain

Autores evaluación eficacia y seguridad: Ruth Ubago Pérez, María Auxiliadora Castillo Muñoz.

Autores evaluación de la eficiencia: Jose Antonio Navarro Caballero, Sergio Márquez Peláez.

Revisores: Carmen Beltrán Calvo, Teresa Molina López.

Informe finalizado en febrero de 2012

Ubago Pérez, Ruth
Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada. Ruth Ubago Pérez, María Auxiliadora Castillo Muñoz, José Antonio Navarro Caballero, Sergio Márquez Peláez.—Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. 109
106 p. 21 x 29,7 cm.
1. Inhibidores de proteasas / uso terapéutico 2. Hepatitis C / farmacoterapia 3. Análisis de costo-beneficio I. Castillo Muñoz, María Auxiliadora II. Navarro Caballero, José Antonio III. Márquez Peláez, Sergio IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla

España – Spain

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.

Este documento puede citarse como:

Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Navarro Caballero JA, Márquez Peláez S. Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. Informe 1/2012. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

ISBN: 978-84-932545-7-5

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores. Los autores del presente informe declaran que no están sujetos a ningún conflicto de interés relacionado con el tema tratado que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados del informe.

Índice

Resumen ejecutivo	7
Executive summary	15
Introducción	23
Mecanismo de acción	23
Indicación clínica aprobada por la EMA.....	24
Posología y administración	24
Parte 1: Evaluación de la eficacia y la seguridad.....	27
Objetivos.....	29
Material y métodos	31
Criterios de selección de los estudios.....	31
Evaluación de la calidad y síntesis de la literatura de eficacia y seguridad	31
Comparaciones indirectas de los inhibidores de las proteasas de eficacia y seguridad.....	32
Resultados.....	33
Documentos incluidos.....	33
1. Pacientes <i>naïve</i>	35
1.1. Boceprevir	35
1.1.a. Calidad	35
1.1.b. Diseño	35
1.1.c. Criterios de elegibilidad	36
1.1.d. Intervención.....	37
1.1.e. Características basales.....	37
1.1.f. Resultados de eficacia	38
1.2. Telaprevir.....	39
1.2.a. Calidad	39
1.2.b. Diseño	40
1.2.c. Criterios de elegibilidad	40
1.2.d. Intervención.....	41
1.2.e. Características basales.....	42
1.2.f. Resultados de eficacia	42
2. Pacientes pretratados	44
2.1. Boceprevir-RESPOND-2	44
2.1.a. Calidad	44
2.1.b. Diseño	44
2.1.c. Criterios de elegibilidad	45
2.1.d. Intervención.....	45
2.1.e. Características basales.....	45
2.1.f. Resultados de eficacia	46
2.2. Boceprevir-P05685AM2	48
2.2.a. Calidad	48
2.2.b. Diseño	48
2.2.c. Intervención	48

2.2.d. Características basales	48
2.2.e. Resultados de eficacia.....	48
2.3. Telaprevir	49
2.3.a. Calidad.....	49
2.3.b. Diseño.....	49
2.3.c. Criterios de elegibilidad.....	50
2.3.d. Intervención	51
2.3.e. Características basales	51
2.3.f. Resultados de eficacia.....	52
Resultados de seguridad.....	54
Boceprevir.....	54
Eventos adversos más frecuentes en los estudios	55
Eventos adversos graves	55
Eventos adversos hematológicos graves	55
Retiradas por eventos adversos	58
Plan de gestión de riesgos de la EMA.....	58
Telaprevir	58
Eventos adversos más frecuentes en los estudios	59
Eventos adversos graves y mortalidad.....	59
Eventos adversos cutáneos graves.....	60
Anemia.....	60
Retinopatía.....	60
Discontinuación debida a eventos adversos	60
Plan de gestión de riesgos de la EMA.....	60
Análisis de reacciones adversas notificadas al sistema español de farmacovigilancia	61
Comparaciones indirectas.....	63
Eficacia	63
1. Pacientes <i>naïve</i>	63
2. Pacientes pretratados	64
Seguridad.....	66
Conclusiones de eficacia y seguridad.....	69
Pacientes <i>naïve</i>	69
Pacientes pretratados	69
Seguridad de los inhibidores de las proteasas frente al tratamiento estándar	70
Evaluación comparada de ambos inhibidores de las proteasas	70
PARTE 2: Evaluación de la eficiencia	71
Objetivos	73
Metodología.....	75
Resultados	77
1. Revisión de la literatura	77
a) Evaluación comparativa.....	77
b) Evaluación de boceprevir	80
d) Evaluación de telaprevir	85
Pacientes <i>naïve</i>	85
Pacientes previamente tratados	86
2. Análisis de la documentación aportada por la industria	89
1) Dossier de producto: Victrelis® (boceprevir).....	89

2) Evaluación económica a largo plazo de Victrelis® en el tratamiento de la HCC	89
3) Análisis económico comparativo Victrelis® (boceprevir) vs. Incivo® (telaprevir).....	91
4) Archivo de MS Excell con la información relativa al análisis económico comparativo	92
3. Análisis económico comparativo boceprevir y telaprevir basado en la información de eficacia y seguridad del presente informe	92
Coste por NNT y coste por paciente curado	94
4. Impacto presupuestario para el SSPA.....	96
Conclusiones de eficiencia	99
Referencias.....	101
Anexo 1.....	105
Calidad de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia y seguridad.....	105

Resumen ejecutivo

Objetivos

1. Evaluar la eficacia de cada inhibidor de las proteasas (IP) asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar y evaluar de forma comparada la eficacia de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos *naïve* mono infectados por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C (VHC).
2. Evaluar la eficacia de cada IP asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar y evaluar de forma comparada la eficacia de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC previamente tratados.
3. Evaluar la seguridad de cada IP asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar y evaluar de forma comparada la seguridad de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos, *naïve* y pretratados, mono infectados por el genotipo 1 del VHC.
4. Evaluar la eficiencia de cada IP asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar, en pacientes adultos *naïve* y previamente tratados, mono infectados por el genotipo 1 del VHC.
5. Estimar el impacto presupuestario de las terapias con telaprevir o boceprevir para el SSPA.

Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se consideraron los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de cada IP localizados a través de los informes de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (discusiones científicas) y se realizó una evaluación crítica de los mismos. Para la evaluación de la seguridad, además se revisó la base de datos de Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA).

Los criterios de selección fueron estudios realizados en pacientes adultos con hepatitis C crónica (HCC) genotipo 1, *naïve* o previamente tratados, en tratamiento con un IP asociado a peginterferón α (PEG) y ribavirina (RBV), en los que se evaluó la respuesta viral sostenida (RVS), respuesta viral al final de la terapia, tasa de recaída, tasa de rebrote viral, efectos adversos (EAs) y retiradas debidas a EAs. Los diseños a incluir en la evaluación de la eficacia fueron ECAs en fase III y, además en la evaluación de la seguridad, ECAs en fase II.

La lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos autores, de manera independiente. La evaluación de la calidad de los ECAs se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del *Critical Appraisal Skills Programme*, adaptado por CASP España (CASPe).

Para comparar la eficacia y seguridad relativa de los IP, lo idóneo sería disponer de ECAs de alta calidad que comparasen directamente las dos alternativas. En ausencia de estos ECAs, se realizó un análisis de comparaciones indirectas de boceprevir y

telaprevir asociados a biterapia estándar frente a un comparador común (biterapia estándar). Las estimaciones se efectuaron mediante el método de Bucher *et al.* para comparaciones indirectas ajustadas. Para ello, se utilizaron la calculadora del SIGN y el *software* de comparaciones indirectas ajustadas de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) versión 1.0. Se han efectuado comparaciones indirectas ajustadas en los casos en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cada IP y su respectivo grupo control en una determinada variable. A nivel de eficacia sólo se han realizado comparaciones indirectas considerando la RVS.

La metodología seguida para la evaluación de la eficiencia se basó en la revisión de la literatura económica y la evaluación crítica de la documentación aportada por la industria a solicitud de la AETSA. Por otra parte, a partir de los resultados de la evaluación de la eficacia de este informe, se han realizado estimaciones de las ratios de coste por NNT y coste por paciente curado de cada IP asociado a biterapia respecto a la biterapia. El punto de vista de los análisis fue el del sistema de salud. No se ha considerado el coste de la biterapia, sino únicamente el coste farmacológico de añadir un IP a la biterapia. Además, se ha calculado, para el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), el impacto presupuestario anual de la incorporación de un IP al tratamiento de pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC.

Resultados de eficacia y seguridad

Resultados de eficacia

En la evaluación de la eficacia de boceprevir se han incluido tres ECAs, uno de ellos en pacientes *naïve* (SPRINT-2) y dos en pacientes previamente tratados (RESPOND-2 y P05685AM2). En la evaluación de la eficacia de telaprevir se han incluido dos ECAs, uno en pacientes *naïve* (ADVANCE) y otro en pacientes previamente tratados (REALIZE). Asimismo se han considerado las discusiones científicas de cada uno de los IP.

En pacientes *naïve* (ECA SPRINT-2), la RVS fue superior, de forma estadísticamente significativa, en cada grupo de pacientes tratados con terapia triple con boceprevir respecto a los pacientes que recibieron el tratamiento estándar [63% grupo con terapia guiada por la respuesta (TGR) y 66% grupo de tratamiento con boceprevir, PEG y RBV durante 44 semanas (BOC44) vs. 38% grupo control]. En los análisis de subgrupos, la RVS aumentó, de forma estadísticamente significativa, a favor de ambos grupos experimentales en comparación con el grupo control para pacientes con fibrosis hepática con grados F0, F1 ó F2 (RVS_{F0/F1}: 71% y 67% vs. 40% y RVS_{F2}: 61% y 68% vs. 29% para los grupos TGR, BOC44 y control, respectivamente). En relación a los datos del análisis según polimorfismo IL28B, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos de tratamiento, en los pacientes con genotipo CC. Mientras que se observaron diferencias significativas entre los grupos en pacientes con genotipos CT y TT (RVS genotipo CT: 65% y 71% vs. 28% y RVS genotipo TT: 55% y 59% vs. 27%, para los grupos TGR, BOC44 y control, respectivamente). En los pacientes con carga viral plasmática indetectable en la semana 4, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento triple con boceprevir y el tratamiento estándar (RVS: 89%, 90% y 97% para los grupos TGR y BOC44 vs. control, respectivamente).

En pacientes *naïve* (ECA ADVANCE), la eficacia en términos de RVS fue

superior, de forma estadísticamente significativa, a favor de los pacientes tratados con terapia triple con telaprevir respecto a los pacientes que recibieron el tratamiento estándar [75% grupo de tratamiento con telaprevir 12 semanas (T12PR), 69% grupo de tratamiento con telaprevir 8 semanas (T8PR) vs. 44% grupo control]. En los análisis de subgrupos, la RVS aumentó de forma estadísticamente significativa a favor de los grupos experimentales (T12PR y T8PR) en comparación con el grupo control para los pacientes con fibrosis mínima, fibrosis portal y fibrosis en puentes (RVS con fibrosis mínima: 81% vs. 46%, RVS con fibrosis portal: 75% vs. 48% y RVS con fibrosis en puentes: 62% vs. 33%, para los grupos T12PR y control, respectivamente). Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre cada grupo experimental y el grupo control en todos los análisis según el polimorfismo genético de IL28B (RVS genotipo CC: 90% vs. 64%, RVS genotipo CT: 71% vs. 25% y RVS genotipo TT: 73% vs. 23%, para los grupos T12PR y control, respectivamente). En los pacientes con carga viral plasmática indetectable en la semana 4, el tratamiento estándar con PEG y RBV fue superior al tratamiento triple con telaprevir (RVS: 84% vs. 94% para los grupos T12PR y control, respectivamente).

En pacientes que habían fracasado a la terapia previa (estudio RESPOND-2), tanto en pacientes con recaída, como en pacientes sin respuesta al tratamiento anterior se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS a favor de los pacientes tratados con boceprevir. La RVS para pacientes en recaída fue 69%, 75% vs. 29% y para pacientes sin respuesta previa fue 40%, 52% vs. 7%, para los grupos TGR, BOC44 y control, respectivamente. En los análisis de subgrupos según el grado de fibrosis se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre el grupo BOC44 y el grupo control para pacientes con fibrosis F0/F1, F2 y F3/F4. (RVS_{F0/F1}: 70% vs. 25%, RVS_{F2}: 64 vs. 15% y RVS_{F3/F4}: 68 vs. 13% para los grupos BOC44 y control, respectivamente).

En pacientes que habían fracasado a la terapia previa, en el análisis por subgrupos del ECA REALIZE según respuesta al tratamiento previo, la RVS fue superior, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de tratamiento con telaprevir T12PR48 (telaprevir 12 semanas y PEG + RBV 48 semanas) frente al grupo control, tanto en los pacientes con recaída previa (RVS 83% vs. 24%), como con respuesta parcial (RVS 59% vs. 15%) o sin respuesta a la terapia anterior (RVS 29% vs. 5%). En el subgrupo de pacientes con recaída previa se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos experimentales y el grupo control, independientemente del polimorfismo genético IL28B y del grado de fibrosis (RVS fibrosis mínima: 85% vs. 35%, RVS fibrosis portal: 81% vs. 28% y RVS fibrosis en puentes y cirrosis: 84% vs. 13%, para los grupos T12PR48 y control, respectivamente). En los subgrupos de pacientes con respuesta parcial y respuesta nula al tratamiento previo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos según polimorfismo genético IL28B, ni según el grado de fibrosis. El número de pacientes incluido en estos subgrupos fue pequeño para permitir detectar diferencias entre los grupos de tratamiento.

Resultados de seguridad

En la evaluación de la seguridad del tratamiento con boceprevir se analizaron 1.548 pacientes tratados con boceprevir y 547 pacientes tratados con terapia estándar (grupo control) incluidos en dos ECAs fase III (SPRINT-2 y RESPOND-2) y un ECA fase

II (SPRINT-1). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con boceprevir y el grupo control en la anemia (49% vs. 29%), neutropenia (23% vs. 18%), disgeusia (37% vs. 15%), vómitos (18% vs. 11%) y diarrea (23% vs. 18%). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes eventos adversos hematológicos de grado 3 o superior: anemia (7% vs. 3%), neutropenia (30% vs. 17%) y trombocitopenia (3% vs. 1%).

El perfil de seguridad de telaprevir se basó en los datos agregados disponibles de tres ECAs en fase II y de dos ECAs en fase III (ADVANCE y REALIZE). Se analizaron 1.823 pacientes tratados con telaprevir y 764 tratados con biterapia estándar. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con telaprevir a nivel de anemia (36% vs. 18%) y *rash* de cualquier grado (36% vs. 23%). Además se observaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes eventos adversos de grado 3 o superior: anemia (5% vs. 1%), trombocitopenia (1% vs. 0,1%), *rash* (2% vs. 0,1%) y prurito (1% vs. 0,1%).

Evaluación comparada de los inhibidores de las proteasas

En el análisis de comparaciones indirectas ajustadas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre boceprevir y telaprevir, en relación a la RVS, en el tratamiento de pacientes adultos *naïve* mono infectados por el genotipo 1 del VHC (RR: 0,98, IC 95%: 0,80-1,20). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos IP en el subgrupo de pacientes sin fibrosis, fibrosis portal sin septos y con pocos septos (RR: 1,07, IC 95%: 0,86-1,32, comparación boceprevir TGR vs. telaprevir T12PR).

En el análisis de comparaciones indirectas ajustadas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre boceprevir TGR y telaprevir T12PR, en relación a la RVS, en los pacientes con recaída previa (RR: 0,66, IC 95%: 0,35-1,22), ni en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo (RR: 1,47, IC 95%: 0,28-7,72).

En relación a la anemia de cualquier grado y a la anemia definida como Hb < 8,5g/dl, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre boceprevir TGR y telaprevir T12PR (RR: 0,86, IC 95%: 0,68-1,10 y RR: 0,65, IC 95%: 0,31-1,65, respectivamente), en base a los análisis de comparaciones indirectas ajustadas.

Resultados de eficiencia

No se han localizado estudios que comparen ambos IP de forma directa. Los resultados del estudio de Liu *et al.* en términos de coste-utilidad indicaron que con el uso del IP con un coste inferior en pacientes con fibrosis avanzada, la terapia podría considerarse coste-efectiva.

El *Scottish Medicines Consortium* señaló en los informes de evaluación de boceprevir que es un medicamento coste efectivo. El *Canadian Drug Expert Committee* de la agencia canadiense CADTH indicó que el coste puede superar los 100.000 \$ por por año de vida ajustado por calidad (AVAC), especialmente en pacientes con un grado de fibrosis mínima.

En relación a telaprevir, con la excepción de un resumen presentado a un congreso, el resto de publicaciones indicó que es un medicamento coste efectivo.

La información aportada por la industria sólo permitió concluir que, en los casos comparados, la terapia con boceprevir presentaba un coste inferior que con telaprevir.

Coste por NNT, coste por paciente curado e impacto presupuestario

El coste por NNT de añadir telaprevir o boceprevir a la biterapia en pacientes *naïve* fue de 100.940 € y 73.052 €, respectivamente. En pacientes recidivantes fue de 51.200 € y 60.225 € y en pacientes respondedores parciales fue de 75.705 € y 60.225 €, respectivamente. La eficacia en pacientes respondedores nulos solamente se evaluó con telaprevir y en este caso, el coste por NNT fue de 126.176 €.

Al añadir telaprevir o boceprevir a la biterapia, el coste por paciente curado en pacientes *naïve* fue de 33.647 € y 28.097 €, respectivamente. Para pacientes recidivantes, el coste por paciente curado fue de 30.843 € y 27.882 € y para pacientes respondedores parciales fue de 42.7715 € y 43.641 €, respectivamente. El coste por paciente curado con telaprevir, en pacientes respondedores nulos, fue de 87.017 €.

En Andalucía, la incorporación de un IP al tratamiento estándar supondría un incremento anual en el gasto en farmacia hospitalaria del 6,94% si todos los pacientes recibieran telaprevir y del 5,43% si recibieran boceprevir. La incorporación de un IP al tratamiento estándar, sólo en los pacientes con fibrosis F3 y F4 supondría un incremento anual en el gasto en farmacia hospitalaria del 2,53% con telaprevir y del 1,98% con boceprevir.

Conclusiones

Eficacia de los inhibidores de las proteasas frente al tratamiento estándar en pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC

Pacientes naïve

- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve*.
- Según subgrupos, boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve* con polimorfismo genético IL28B CT y TT y en pacientes sin fibrosis, con fibrosis portal sin septos y fibrosis portal con pocos septos.
- La terapia triple con boceprevir es igual de eficaz en términos de RVS que la terapia estándar en pacientes *naïve* con carga viral plasmática indetectable en la semana 4.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve*.
- Según subgrupos, telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve* independientemente del polimorfismo genético IL28B y aumenta la eficacia en pacientes sin fibrosis, con fibrosis mínima, fibrosis en puentes y fibrosis avanzada.
- El tratamiento estándar es más eficaz en términos de RVS que la triple terapia con telaprevir en pacientes *naïve* con carga viral plasmática indetectable en la semana 4.

Pacientes pretratados

- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes con recaída tras tratamiento previo.
- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.
- En el ECA RESPOND-2 no se incluyeron pacientes con respuesta nula al tratamiento previo.
- Según subgrupos, boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes pretratados independientemente del grado de fibrosis y en pacientes con polimorfismo genético IL28B CT.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes adultos con recaída al tratamiento previo.
- Según subgrupos, en pacientes pretratados con recaída, telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS, independientemente del polimorfismo genético IL28B y del grado de fibrosis.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes adultos con respuesta parcial al tratamiento previo.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes adultos con respuesta nula al tratamiento previo.

Seguridad de los inhibidores de las proteasas frente al tratamiento estándar

- Tanto en pacientes *naïve* como en pacientes previamente tratados, boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la incidencia de disgeusia. Además, aumenta la incidencia de anemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o superior.
- Tanto en pacientes *naïve* como en pacientes previamente tratados, telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la incidencia de anemia, trombocitopenia, *rash* y prurito de grado 3 o superior.

Evaluación comparada de ambos inhibidores de las proteasas

En base a los análisis de comparaciones indirectas ajustadas:

- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes *naïve*. En el subgrupo de pacientes *naïve* sin fibrosis, fibrosis portal sin septos o con pocos septos, tampoco se observan diferencias en la RVS entre ambos IP.
- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes con recaída tras tratamiento previo.
- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.
- En relación a la anemia de cualquier grado o a pacientes con Hb < 8,5g/dl, no se observan diferencias entre boceprevir y telaprevir, en el tratamiento de pacientes

naïve, ni en pacientes previamente tratados.

Eficiencia

- En los estudios de evaluación económica analizados, ambos IP se consideran coste-efectivos. Los ratios coste efectividad incremental son más favorables a mayor gravedad basal del paciente y con terapia guiada por respuesta.
- Boceprevir presenta un coste por NNT más favorable para pacientes *naïve* y pacientes respondedores parciales, mientras que telaprevir presenta un coste por NNT más favorable en pacientes recidivantes. No se pueden calcular los costes por NNT para los pacientes respondedores nulos pues únicamente se incluyen en el ECA REALIZE (telaprevir).
- La estimación del impacto presupuestario para el SSPA muestra que, para el año 2012, si sólo se consideran candidatos a tratamiento con un IP a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis (F3 y F4), el coste sería, aproximadamente, de 14.460.000 € con telaprevir y de 11.300.000 € con boceprevir (incremento del 2,53% y del 1,98% del gasto total en Farmacia estimado, respectivamente).

Executive summary

Title

Protease inhibitors (Boceprevir and telaprevir) in the treatment of chronic HCV infection: relative efficacy, safety and efficiency.

Objectives

1. To evaluate the efficacy of each protease inhibitor (PI) with standard bitherapy versus standard bitherapy and to evaluate the relative efficacy of boceprevir vs. telaprevir in adult patients with untreated chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection.
2. To evaluate the efficacy of each PI with standard bitherapy versus standard bitherapy and to evaluate the relative efficacy of boceprevir vs. telaprevir in adult patients with previously treated chronic HCV genotype 1 infection.
3. To evaluate the safety of each PI with standard bitherapy versus standard bitherapy and to evaluate the relative safety of boceprevir vs. telaprevir in untreated and previously treated adult patients with chronic HCV genotype 1 infection.
4. To evaluate the efficiency of each PI in untreated and previously treated adult patients with chronic HCV genotype 1 infection.
5. To estimate the budgetary impact of adding boceprevir or telaprevir to the standard treatment on the Andalusian Public Health System.

Methodology

To accomplish evidence-based response to efficacy and safety objectives, randomized clinical trials (RCT) of each PI were considered. Trials were located through the assessment report from the European Medicines Agency (EMA). A critical evaluation of the studies was performed. Furthermore, to evaluate safety, the data base FEDRA was consulted.

Studies regarding adult patients with chronic HCV genotype 1 infection, either naïve or previously treated were included in the efficacy and safety assessment. Patients received a PI with peginterferon–ribavirin therapy vs. peginterferon–ribavirin therapy. The rate of sustained virologic response (SVR), response at end of therapy, rate of relapse, viral breakthrough, adverse events and withdrawals due to adverse events were evaluated. Included design studies were phase III RCT, and also phase II RCT, only in the safety assessment.

Critical appraisal, data extration and qualitative syntesis were conducted, independently, by two researchers. Critical appraisal, quality assessment, and potential sources of bias for the individual studies were performed by means of CASPe questionnaires (Critical Appraisal Skills Programme).

To evaluate the relative efficacy and safety, high quality head to head RCT are

needed. In absence of those trials, indirect comparisons analyses were performed. The method of Bucher et al. for adjusted indirect comparisons was used to make the estimations. The SIGN calculator and the software of the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) for adjusted indirect comparisons version 1.0 were used. In the cases where statistically significant differences between each PI and its control group in a particular outcome were observed, adjusted indirect comparisons were conducted. In efficacy outcomes, indirect comparisons were only performed with SVR.

An exhaustive search of the economic published literature in referential data sources and a critical evaluation of the data submitted by the industry were performed. Furthermore, the rates of cost per NNT and of cost per cured patient with each PI were calculated taking into account the results of the efficacy assessment. The Health System perspective was used in the analyses, considering only the direct costs of the drugs. Moreover, the annual budgetary impact on the Andalusian Public Health System was calculated for the incorporation of one PI to the treatment in adult patients with chronic HCV genotype 1 infection.

Efficacy and safety results

Efficacy results

Three RCT were included in the efficacy assessment of boceprevir, one of them in naïve patients (SPRINT-2) and two in previously treated patients (RESPOND-2 and P05685AM2). Two RCT were included in the efficacy assessment of telaprevir, one of them in naïve patients (ADVANCE) and the other one in previously treated patients (REALIZE). Likewise, the assessment report from the EMA of each PI was considered.

In naïve patients (SPRINT-2 RCT), SVR was significantly higher in each group of triple therapy with boceprevir versus standard treatment [63% group with response-guided therapy (RGT) and 66% BOC44 group vs. 38% control group]. In the subgroup analyses, SVR was significantly higher among patients receiving a boceprevir-containing regimen than among controls for patients with fibrosis F0/F1/F2 (SVR_{F0/F1}: 71% and 67% vs. 40% and SVR_{F2}: 61% and 68% vs. 29% for the RGT, BOC44 and control group, respectively). In regard to the data taking into account the Interleukin-28B polymorphism, there were no significant differences in term of SVR between the groups in patients with CC genotype. However, there were significant differences between groups for the genotypes CT and TT (SVR genotype CT: 65% and 71% vs. 28%, and SVR genotype TT: 55% and 59% vs. 27%, RGT, BOC44 and control groups, respectively). In patients with undetectable viral load in week 4, there were no significant differences between triple therapy with boceprevir and standard treatment (SVR: 89%, 90% and 97% RGT and BOC44 groups versus control group, respectively).

In naïve patients (ADVANCE RCT), efficacy in terms of SVR was significantly higher in the telaprevir groups than in the control group (75% T12PR group, 69% T8PR group vs. 44% control group). In the subgroup analyses, SVR was significantly higher in patients receiving a telaprevir-containing regimen than in control group for patients with minimal fibrosis, portal fibrosis and bridging fibrosis (SVR minimal fibrosis: 81% vs. 46%, SVR portal fibrosis: 75% vs. 48% and SVR bridging fibrosis: 62% vs. 33%, T12PR group and control group, respectively). There were also significant differences in terms of SVR between each experimental group and the control group in all the analyses performed considering the IL28B polymorphism (SVR genotype CC: 90% vs. 64%, SVR genotype

CT: 71% vs. 25%, and SVR genotype TT: 73% vs. 23%, T12PR and control group, respectively). In patients with undetectable plasmatic viral load in week 4, standard treatment with peginterferon–ribavirin was significantly higher in control group than in telaprevir- containing regimen (SVR: 84% vs. 94% T12PR and control group, respectively).

In patients who do not have a sustained response to therapy with peginterferon–ribavirin (RESPOND-2 RCT), there were significantly higher SVR rates in boceprevir groups than in control group, in patients with prior relapse, and in patients with non-response to previous treatment. In patients with prior relapse, SVR was 69%, 75% vs. 29% and in patients with non response, SVR was 40%, 52% vs. 7%, for RGT, BOC44, and control groups, respectively. In the analysis performed taking into account the grade of fibrosis, there were significant differences in terms of SVR between BOC44, and control group, for patients with F0/F1, F2 and F3/F4 fibrosis (SVR_{F0/F1}: 70% vs. 25%, SVR_{F2}: 64 vs. 15%, and SVR_{F3/F4}: 68 vs. 13%, for BOC44, and control groups, respectively).

In patients who do not have a sustained response to therapy with peginterferon–ribavirin, in the analysis of subgroups of response to previous treatment in the RCT REALIZE, SVR was significantly higher in the telaprevir group (T12PR48) than in the control group, in patients with prior relapse (SVR 83% vs. 24%), patients with partial response (SVR 59% vs. 15%) and patients without response to previous therapy (SVR 29% vs. 5%).

In the subgroup of patients with previous relapse, there were significant differences in terms of SVR between the experimental groups and control group, independently of genetic polymorphism and of the grade of fibrosis (SVR minimal fibrosis: 85% vs. 35%, SVR portal fibrosis: 81% vs. 28%, and SVR cirrhosis and bridging fibrosis: 84% vs. 13%, T12PR48, and control group, respectively). In the subgroup of patients with prior partial response and prior null response, there were no significant differences in SVR between groups either in genetic polymorphism, or in the grade of fibrosis. The number of patients included in those subgroups was small to allow the detection of differences between them.

Safety results

1,548 patients treated with boceprevir and 547 patients treated with standard therapy were analyzed in the safety assessment. Those patients were included in two phase III RCT (SPRINT-2 and RESPOND-2), and one phase II RCT (SPRINT-1). Statistically significant differences were observed between boceprevir and control groups in anaemia (49% vs. 29%), neutropenia (23% vs. 18%), dysgeusia (37% vs. 15%), vomiting (18% vs. 11%), and diarrhoea (23% vs. 18%). Moreover, statistically significant differences were observed between groups in the following adverse effects of grade 4 and higher: anaemia (7% vs. 3%), neutropenia (30% vs. 17%), and thrombocytopenia (3% vs. 1%).

The safety profile of telaprevir was based on aggregated data available from three phase II RCT, and two phase III RCT (ADVANCE y REALIZE). 1,823 patients treated with telaprevir and 764 patients treated with standard therapy were analyzed in the safety assessment. Telaprevir group showed a significantly higher grade of anaemia (36% vs. 18%), and any grade rash (36% vs. 23%). Furthermore, there were significant differences

between groups in the following adverse events (grade 3 or higher): anaemia (5% vs.1%), thrombocytopenia (1% vs. 0,1%), rash (2% vs. 0,1%), and pruritus (1% vs. 0,1%).

Relative efficacy of the protease inhibitors

In the adjusted indirect treatment comparisons analyses, no differences were observed between boceprevir and telaprevir, in relation to SVR, in naïve adult patients (RR: 0.98, 95 CI%: 0.80-1.20). No differences were observed between both PI in the subgroups of patients without fibrosis, neither portal fibrosis with few septa, nor portal fibrosis with septa (RR: 1.07, 95 CI%: 0.86-1.32, boceprevir RGT vs. telaprevir T12PR).

In the adjusted indirect treatment comparisons analyses, no differences were observed between boceprevir (RGT) and telaprevir (T12PR), in terms of SVR, in prior relapse patients (RR: 0.66, 95 CI%: 0.35-1.22), and in prior partial response patients (RR: 1.47, 95 CI%: 0.28-7.72).

In relation to any grade of anaemia and anaemia defined as haemoglobin < 8,5g/dl, no differences were detected between boceprevir (RGT), and telaprevir (T12PR) (RR: 0.86, 95 CI%: 0.68-1.10 y RR: 0.65, 95 CI%: 0.31-1.65, respectively), based on adjusted indirect treatment comparisons analyses.

Efficiency results

There is no evidence regarding direct comparison of both PI. The results of the study performed by Lui et al. in terms of cost utility for each PI showed that using the less expensive PI in advanced fibrosis patients, the therapy could be considered cost-effective.

The reports about boceprevir from the *Scottish Medicines Consortium* showed that boceprevir is a cost-effective drug. The *Canadian Drug Expert Committee* pointed out that the cost of the treatment with boceprevir could be above \$ 100,000 per quality adjusted life year, mainly in patients with mild fibrosis.

Regarding telaprevir, all the publications analysed, except one abstract, showed that telaprevir is a cost-effective drug.

The data provided by the industry only allow to conclude that, in the cases where comparisons have been made, boceprevir had a lower cost than telaprevir.

Cost per NNT, cost per patient and budgetary impact

The cost per number needed to treat (NNT) for the addition of telaprevir or boceprevir to the standard treatment in naïve patients was € 100,940, and € 73,052, respectively. In prior relapse patients, it was € 51,200, and € 60,225, and in partial response patients, it was € 5,705 and € 60,225, respectively. Null responder patients were only included in the RCT REALIZE and the cost per NNT for the addition of telaprevir was € 126,176.

The cost per cured patient for the addition of telaprevir or boceprevir to the standard treatment in naïve patients was € 33,647 and € 28,097. In prior relapse patients, it was € 30,843 and € 27,882 and in partial response patients, it was € 42,771 and

€ 43,641, respectively. In null responder patients, the cost per cured patient with telaprevir was € 87,017.

In Andalusia, the incorporation of one PI to the standard treatment would imply an annual increase in the expenses of hospital pharmacy of 6.94%, in the case that all the patients were treated with telaprevir, and 5.43%, in the case of being treated with boceprevir. The incorporation of one PI to the standard treatment of adult patients with chronic HCV genotype 1 infection only in patients with grade of fibrosis F3 and F4 would imply an annual increase in the the expenses of hospital pharmacy of 2.53% with telaprevir, and 1.98 % with boceprevir.

Conclusions

Efficacy of the protease inhibitors in adult patients with chronic infection with hepatitis C virus genotype 1

Naïve patients

- Boceprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR in naïve patients.
- According to subgroups, boceprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR in naïve patients with genetic polymorphism IL28B CT and TT, and in patients without fibrosis, with portal fibrosis without septa and portal fibrosis with few septa.
- Triple therapy with boceprevir is as effective as standard therapy in terms of SVR in naïve patients with undetectable plasmatic viral load in week 4.
- Telaprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR in naïve patients.
- According to subgroups, telaprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR in naïve patients independently of the genetic polymorphism IL28B, and telaprevir increases the efficacy in patients without fibrosis, minimal fibrosis, bridging fibrosis and advanced fibrosis.
- Standard treatment is more effective than triple therapy with telaprevir in terms of SVR in naïve patients with undetectable plasmatic viral load in week 4.

Pretreated patients

- Boceprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR in prior relapse patients.
- Boceprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR in prior partial response patients.
- Null patients were not included in the RCT RESPOND-2.
- According to subgroups, boceprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR, in previously treated patients independently of the grade of fibrosis and in patients with genetic polymorphism IL28B CT.
- Telaprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR in prior

relapse patients.

- According to subgroups, in prior relapse patients, telaprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR, independently of the grade of fibrosis and the genetic polymorphism IL28B CT.
- Telaprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR, in prior partial response patients.
- Telaprevir with standard treatment increases the efficacy in terms of SVR, in null response patients to previous treatment.

Safety of the protease inhibitors

- In naïve patients, as well as in previously treated patients, boceprevir with standard treatment increases the rate of dysgeusia. Moreover, boceprevir increases the rate of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia of grade 3 and higher grade.
- In naïve patients, as well as in previously treated patients, telaprevir with standard treatment increases the rate of dysgeusia, thrombocytopenia, rash and pruritus of grade 3 and higher grade.

Relative efficacy and safety of protease inhibitors

Based on adjusted indirect comparisons analyses:

- There are no differences in terms of SVR between boceprevir and telaprevir in naïve patients. In the subgroup of patients without fibrosis, portal fibrosis with few septa and without septa, there were no differences in terms of SVR between both PI.
- There are no differences in terms of SVR between boceprevir and telaprevir in prior relapse patients.
- There are no differences in terms of SVR between boceprevir and telaprevir in prior partial response patients.
- Regarding to any grade of anaemia and patients with Hb < 8.5g/dl, there are no differences between boceprevir and telaprevir, either in naïve patients or in previously treated patients.

Efficiency

- In the economic evaluations analyzed, both PI are considered cost-effective drugs. Incremental cost-effective ratios are more favourable for patients with worse basal status and patients treated with response guided therapy.
- Boceprevir has a cost per NNT more favourable for naïve patients and prior partial response patients, whereas telaprevir has a cost for NNT more favourable for prior relapse patients. Null responder patients are only included in the RCT REALIZE (telaprevir), and not in the RCT RESPOND-2 (boceprevir).

- The budgetary impact of adding to the standard treatment a PI in 2012, if only advanced fibrosis and cirrhosis patients are considered for the treatment (F3 and F4), would be approximately € 14,460,000 with telaprevir and € 11,300,000 with boceprevir. Those data represent an increment of 2.53% and 1.98% of SSPA total pharmacy expenditure, respectively.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema grave de salud en el mundo occidental, donde las tasas de pacientes con infección crónica oscilan, en la mayoría de los países, entre el 1,5 y el 3%. El tratamiento estándar de la infección, con la combinación de interferón pegilado α -2a ó α -2b (PEG) y ribavirina (RBV), consigue curar aproximadamente al 50% de los pacientes infectados por el genotipo 1 del virus, que es el más frecuente (75% de los pacientes infectados) (1).

Entre el 60-80% de los pacientes infectados con VHC se convierten en portadores crónicos. En el 20-30% de los pacientes con hepatitis C crónica (HCC), la enfermedad progresa a cirrosis transcurridos 20 años del inicio de la infección; entre el 5-10% de los pacientes desarrolla enfermedad hepática terminal y el 4-8% fallece por causas relacionadas con la enfermedad hepática. En pacientes con cirrosis, el riesgo de descompensación hepática es aproximadamente del 15-20% y el riesgo de carcinoma hepatocelular es del 10% (2).

El objetivo principal del tratamiento de la HCC es alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS), definida como *la proporción de pacientes con niveles de ARN del VHC indetectables 24 semanas después de finalizar el tratamiento*. Esto supone detener la progresión del daño hepático relacionado con el VHC. Sin embargo, a pesar de alcanzar la RVS, el riesgo de complicaciones relacionadas con la cirrosis, incluyendo el desarrollo de carcinoma hepatocelular, permanece en pacientes en los que se había producido afectación hepática significativa debido a la infección (2).

La introducción de la triple terapia con agentes antivirales como **telaprevir** o **boceprevir** permite que se alcance una tasa de curación superior a la obtenida con la biterapia estándar en los pacientes infectados por el genotipo 1. Sin embargo, la terapia triple ocasiona más efectos secundarios y, además, implica la necesidad de un seguimiento más frecuente de los pacientes en tratamiento.

La optimización del tratamiento de la HCC requiere alcanzar tasas de curación elevadas y priorizar la terapia en aquellos pacientes con una mayor probabilidad de obtener beneficio terapéutico, asegurando una asignación eficiente de los recursos disponibles.

Aunque se han descrito factores predictivos de respuesta al tratamiento estándar que permiten modificar el tratamiento actual para mejorar las tasas de curación, la individualización de la terapia continúa siendo un reto en el tratamiento de la HCC y se requiere identificar el perfil de pacientes que obtendrá mayor beneficio, adaptar el tratamiento a las características individuales de cada paciente y definir reglas claras de parada que eviten exposición innecesaria a los fármacos en aquellos pacientes con una respuesta insuficiente al tratamiento.

Mecanismo de acción

Boceprevir es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC, que se une, mediante un enlace covalente reversible, al sitio activo de la serín-proteasa NS3/A4 a través de un grupo funcional alfa-cetoamida para inhibir la replicación viral en las células huésped infectadas por el VHC (3).

Telaprevir es un inhibidor de la serín-proteasa NS3/4A del VHC, enzima esencial para la replicación del VHC (4).

Indicación clínica aprobada por la EMA

Boceprevir fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en julio del 2011. Está indicado en el tratamiento de la infección crónica por el VHC genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y RBV en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, no tratados previamente o en los que ha fracasado la terapia previa (3).

Telaprevir fue autorizado por la EMA en septiembre del 2011. Está indicado en combinación con PEG y RBV en el tratamiento de pacientes adultos con HCC, genotipo 1, con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) siempre que:

- no hayan recibido ningún tratamiento previo (*naïve*) o
- hayan recibido tratamiento previo con interferón alfa solo o en combinación con ribavirina, incluido pacientes que hayan sufrido recaídas, respondedores parciales o con respuesta nula (4).

Posología y administración

Boceprevir debe ser administrado en combinación con PEG y RBV. La dosis recomendada de boceprevir es de 800 mg por vía oral tres veces al día, con alimentos durante 24 - 48 semanas según los niveles de carga viral. La dosis máxima diaria es de 2.400 mg. La administración sin alimentos podría estar asociada con una pérdida de eficacia.

En los pacientes cirróticos y en aquellos con ausencia total de respuesta, la duración recomendada del tratamiento es 48 semanas: 4 semanas de biterapia estándar, seguidas de 44 semanas de tratamiento triple. La duración del tratamiento triple no debe ser inferior a 36 semanas. En el caso de que el paciente no pueda tolerar el tratamiento, se considerará proseguir con 12 semanas de biterapia durante las 12 semanas finales, en lugar de la terapia triple.

En la Tabla 1 se indica la duración de la terapia con boceprevir, PEG y RBV utilizando tratamiento guiado por la respuesta (TGR) en pacientes sin cirrosis (3).

La dosis recomendada de telaprevir es de 750 mg por vía oral tres veces al día (cada 7-9 horas), 30 minutos después de una comida rica en grasas. Debe ser administrado en combinación con PEG y RBV. Si alguno de estos dos medicamentos se interrumpe por cualquier motivo, telaprevir también debe suspenderse. La duración recomendada del tratamiento es de 12 semanas en combinación con el tratamiento estándar.

En pacientes tratados con terapia triple con telaprevir, los niveles de ARN del VHC deben ser controlados en las semanas 4 y 12 para determinar la duración del tratamiento. Los pacientes con respuesta viral inadecuada tienen poca probabilidad de alcanzar la RVS y pueden desarrollar resistencias a tratamientos futuros. La suspensión del tratamiento se recomienda en todos los pacientes con niveles de ARN viral mayores o iguales a 1.000 UI/ml en la semana de tratamiento 4 ó 12, o bien si se confirman

niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.

Tabla 1. Duración de la terapia con boceprevir utilizando TGR en pacientes sin cirrosis			
Población	Resultados de ARN-VHC		Acción
	En la semana de tratamiento 8	En la semana de tratamiento 24	
Pacientes que no han recibido tratamiento previamente	Indetectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 28 semanas</i> 1. administrar PEG y RBV durante 4 semanas y posteriormente, 2. continuar con los tres medicamentos [PEG y RBV (PR) + boceprevir] hasta la finalización del tratamiento en la semana de tratamiento 28 (ST 28)
	Detectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 48 semanas ‡</i> 1. administrar PEG y RBV durante 4 semanas y posteriormente, 2. continuar con los tres medicamentos (PR + boceprevir) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación 3. Administrar PEG y RBV hasta la finalización del tratamiento en la ST 48.
Pacientes que han fracasado al tratamiento previo	Indetectable	Indetectable	Duración del tratamiento = 48 semanas ‡ 1. administrar PEG y RBV durante 4 semanas y posteriormente, 2. continuar con los tres medicamentos (PR + boceprevir) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación 3. Administrar PEG y RBV hasta la finalización del tratamiento en la ST 48.
	Detectable	Indetectable	
*Pautas para la interrupción del tratamiento			
<i>Si el paciente tiene un ARN del VHC mayor o igual a 100 UI/ml en la ST 12, suspender la pauta de los tres medicamentos.</i>			
<i>Si el paciente tiene un ARN del VHC detectable confirmado en la ST 24, suspender la pauta de los tres medicamentos.</i>			
<i>‡ Esta pauta ha sido solo experimentada en los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo y eran respondedores tardíos.</i>			

En adultos previamente no tratados y pacientes en recaída tras tratamiento previo, el tratamiento con telaprevir se debe iniciar en combinación con PEG y RBV y administrarse durante 12 semanas. Los pacientes con niveles indetectables de ARN del VHC en las semanas 4 y 12 deben recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento sólo con PEG y RBV hasta una duración total del tratamiento de 24 semanas. Los pacientes con CVP detectable en las semanas 4 o 12 deben recibir otras 36 semanas adicionales de tratamiento sólo con PEG y RBV hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas. En todos los pacientes con cirrosis con independencia de los niveles de ARN viral en las semanas 4 o 12 se recomiendan 36 semanas adicionales de tratamiento con PEG y RBV hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas.

En adultos previamente tratados con respuesta parcial o respuesta nula al tratamiento previo, el tratamiento con telaprevir se debe iniciar en combinación con PEG y RBV y administrarse durante 12 semanas, seguido de tratamiento con PEG y RBV hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (4).

Parte 1: Evaluación de la eficacia y la seguridad

Objetivos

Objetivos principales

1. Evaluar la eficacia de boceprevir asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar en pacientes adultos *naïve* monoinfectados por el genotipo 1 del VHC.
2. Evaluar la eficacia de telaprevir asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar en pacientes adultos *naïve* monoinfectados por el genotipo 1 del VHC.
3. Evaluar la eficacia de boceprevir asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar en pacientes adultos monoinfectados por el genotipo 1 del VHC previamente tratados.
4. Evaluar la eficacia de telaprevir asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar en pacientes adultos monoinfectados por el genotipo 1 del VHC previamente tratados.
5. Evaluar la seguridad de boceprevir asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar en pacientes adultos monoinfectados por el genotipo 1 del VHC.
6. Evaluar la seguridad de telaprevir asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar en pacientes adultos monoinfectados por el genotipo 1 del VHC.

Objetivos secundarios

7. Evaluar la eficacia comparada de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos *naïve* monoinfectados por el genotipo 1 del VHC.
8. Evaluar la eficacia comparada de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos previamente tratados monoinfectados por el genotipo 1 del VHC.
9. Evaluar la seguridad comparada de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos monoinfectados por el genotipo 1 del VHC.

Material y métodos

Debido a que ambos medicamentos han sido autorizados por la EMA recientemente (julio y septiembre de 2011), para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se consideraron los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de los fármacos localizados a través de los informes de evaluación de la EMA y se realizó una evaluación exhaustiva de los mismos. Para la evaluación de la seguridad, además, se revisó la base de datos de Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA).

Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes adultos con HCC genotipo 1, *naïve* o previamente tratados.
- **Intervención:** tratamiento con un inhibidor de la proteasa asociado a PEG y RBV.
- **Comparador:** tratamiento estándar con PEG y RBV.
- **Resultados:**
 - eficacia: RVS, respuesta viral al final de la terapia, tasa de recaída y tasa de rebrote viral.
 - seguridad: eventos adversos (EAs) y retiradas debidas a EAs.
- **Diseño:**
 - Para la evaluación de la eficacia: ECAs fase III.
 - Para la evaluación de la seguridad: ECAs fase II y fase III.

Criterios de exclusión:

- **Diseño:** estudios de intervención no controlados, estudios observacionales (estudios de cohortes, casos control y series de casos), revisiones narrativas y editoriales.

Evaluación de la calidad y síntesis de la literatura de eficacia y seguridad

Para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos, la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia y seguridad se realizó por dos autores, de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión, hasta alcanzar el consenso.

La evaluación de la calidad de los ECAs se efectuó utilizando las escalas específicas de evaluación del CASPe (5). La calidad de los ECAs, valorada en función de su validez interna, se ha establecido puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas o dudosas (por no estar la información explícita en la metodología del estudio).

La valoración general de la calidad de cada ECA se ha resumido de la siguiente forma: calidad alta = 6; calidad media-alta = 5; calidad media = 4; calidad media-baja = 3 y calidad baja < 3.

Comparaciones indirectas de los inhibidores de las proteasas de eficacia y seguridad

Para comparar la eficacia y seguridad relativa de los IP disponibles para el tratamiento pacientes mono infectados por el genotipo 1 del VHC, lo idóneo es disponer de ECAs de alta calidad que comparen directamente las dos alternativas. En ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia y seguridad relativa, se realizó en este informe un análisis de comparaciones indirectas ajustadas mediante el método de Bucher *et al.* (6). Para que se considere apropiado el empleo de esta metodología es necesario que las características basales de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, el diseño metodológico de los mismos, la terapia de grupo de control y los protocolos de tratamiento sean similares. Para determinar la homogeneidad se realizó una valoración cualitativa de las características basales de los pacientes incluidos y del diseño de los ECAs.

Se realizó un análisis de comparaciones indirectas de boceprevir y telaprevir asociados a biterapia estándar (PEG asociado a RBV) frente a un comparador común (biterapia estándar). Se utilizó la calculadora del SIGN¹ (7) para obtener los riesgos relativos y los intervalos de confianza (IC) del 95% y el software de comparaciones indirectas ajustadas de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) versión 1.0 (8). Se han efectuado comparaciones indirectas ajustadas en los casos en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cada IP y su respectivo grupo control en una determinada variable. A nivel de eficacia sólo se han realizado comparaciones indirectas considerando la RVS.

¹ SIGN es el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<http://www.sign.ac.uk>).

Resultados

Documentos incluidos

En la evaluación de la eficacia en pacientes tratados con boceprevir (BOC) se han incluido tres ECAs que cumplieron los criterios de selección, uno de ellos en pacientes *naïve* (SPRINT-2) (9) y dos en pacientes previamente tratados (RESPOND-2 y P05685AM2) (1,10).

En la evaluación de la eficacia en pacientes tratados con telaprevir se han incluido dos ECAs que cumplieron los criterios de selección, uno para pacientes *naïve* (ADVANCE) (11) y otro en pacientes previamente tratados (REALIZE) (12).

En total, se han considerado seis documentos que evaluaron el tratamiento con ambos medicamentos (la publicación de cuatro de los cinco ECAs en fase III y los informes de evaluación de la EMA de cada uno de los IP). En las Tablas 2 y 3 se indican las principales características de los ECAs incluidos en la evaluación de la eficacia de los IP en pacientes mono infectados por el VHC.

El ECA P05685AM2 no está publicado y en la discusión científica de la EMA, no está disponible toda la información sobre la metodología y características basales de los pacientes.

Tabla 2. Estudios incluidos en la evaluación de la eficacia y seguridad de los IP en pacientes mono infectados por el VHC					
Medicamento	ECAs fase III	Pacientes (grupo experimental/ grupo control)			
		Pacientes <i>naïve</i>	Pacientes previamente tratados		
			Recidivantes	Respuesta parcial	Respuesta nula
Boceprevir	SPRINT-2	734/363	-	-	-
	RESPOND-2	-	208/51	115/29	pacientes excluidos
	P05685AM2	-	134/67		
Telaprevir	ADVANCE	727/361	-	-	-
	REALIZE	-	286/68	97/27	147/37

Tabla 3. Principales características de los estudios incluidos				
Características	SPRINT-2 Pacientes <i>naïve</i>	RESPOND-2 Pacientes pretratados	ADVANCE Pacientes <i>naïve</i>	REALIZE Pacientes pretratados
Número de participantes	1097	403	1088	662
Sexo masculino (%)	60	61	58	69
Raza (%)				
Blanco	82	85	89	93
Africanos americanos	14	12	9	5
Cirrosis (%)	5	12	6	26
Carga viral elevada (%) (>800.000 UI/ml)	86	88	77	88
Respuesta al tratamiento previo (%)				
Respuesta nula	Na	0	Na	28
Respuesta parcial	Na	36	Na	19
Recidiva / recaída	Na	64	Na	53
Tratamiento				
Grupo control	PR 48 sem	PR 48 sem	PR 48 sem	PR 48 sem
Grupo experimental A	Lead in PR 4 sem, BOC + PR 44 sem (BOC44)	Lead in PR 4 sem, BOC + PR 44 sem (BOC44)	TVR + PR 8 sem y adicional PR según respuesta (TGR)	Lead in PR 4 sem, TVR + PR 12 sem+32 sem PR
Grupo experimental B	Lead in PR 4 sem, BOC + PR 24 sem y adicional PR según respuesta (TGR)	Lead in 4 PR sem, BOC+PR 32 sem y adicional PR según respuesta (TGR)	TVR + PR 12 sem y adicional PR según respuesta (TGR)	TVR + PR 12 sem, PR 36 sem
Tipo de interferón, dosis	Peg-IFN 2b, 1,5µg/kg/sem	Peg-IFN 2b, 1,5µg/kg/sem	Peg-IFN 2a, 180 µg/sem	Peg-IFN 2a, 180 µg/sem
Dosis de ribavirina	600-1400 mg/día	600-1400 mg /día	1000-1200 mg/día	1000-1200 mg/día
Dosis IP	800 mg/8h	800 mg/8h	750 mg/8h	750 mg/8h
Lead in (4 semanas)	si	si	no	en uno de los grupos experimentales
Duración triple terapia	24 o 32 semanas	32 semanas	8 o 12 semanas	12 semanas
Duración del tratamiento si respuesta temprana	28 semanas	36 semanas	24 semanas	48 semanas
Duración del tratamiento en ausencia de respuesta temprana	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas
Reglas de parada	Si ARN detectable en la semana 24 se suspendía el tratamiento	Si ARN detectable en la semana 12 se suspendía el tratamiento	Si CVP > 1000 UI/ml en la semana 4 se continuó con biterapia. Si en la semana 12 el descenso era < 2log10 se suspendía todo el tratamiento. Si ARN detectable en cualquier momento entre la semana 24 y la 40 se suspendía todo el tratamiento.	Si CVP>100 UI/ml en las semanas 4, 6 y 8 se continuó con biterapia. Si en la semana 12 (grupo control y grupo 2) y en la semana 16 (grupo 3) el descenso era < 2log10 se suspendía todo el tratamiento. Si ARN detectable en cualquier momento entre la semana 24 y la 36 se suspendía todo el tratamiento.

1. Pacientes *naïve*

1.1. Boceprevir

1.1.a. Calidad

El estudio SPRINT-2 fue de calidad media-alta.

- Se especificó el método utilizado para la asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento.
- El ECA fue triple ciego.
- De los 1099 pacientes aleatorizados, se incluyeron en el análisis 1097 pacientes que habían recibido al menos una dosis de peginterferón y ribavirina.
- Las características basales estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento.

Los resultados de la evaluación de la calidad según la escala CASPe se indican en el Anexo I.

1.1.b. Diseño

El estudio SPRINT-2 es el ECA pivotal de boceprevir en pacientes con HCC previamente no tratados. Es un estudio en fase III, aleatorizado (1:1:1), triple ciego y multicéntrico.

Un total de 1099 pacientes con HCC genotipo 1 se aleatorizaron a tres grupos de tratamiento con el objetivo principal de evaluar frente a la terapia estándar, la eficacia de boceprevir asociado a terapia estándar, en esquemas de distinta duración. Los objetivos secundarios del estudio fueron evaluar la seguridad de boceprevir asociado al tratamiento estándar e identificar factores predictivos de RVS, en base a la respuesta al tratamiento, factores epidemiológicos y características de la enfermedad.

Todos los pacientes fueron tratados las cuatro semanas iniciales con biterapia estándar (periodo lead-in). Los pacientes aleatorizados a los dos grupos de boceprevir fueron tratados con el inhibidor de la proteasa durante 24 y 44 semanas según el grupo de tratamiento. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta la semana 72.

Los pacientes de raza negra y no negra se analizaron en dos cohortes independientes, debido a la que en los pacientes de raza negra, la respuesta al tratamiento con PEG es inferior y a que en la mayoría de los estudios esta población está infrarepresentada. El estudio incluyó una cohorte con pacientes de raza blanca (n=938) y otra con pacientes de raza negra (n=159).

La variable principal fue la RVS definida como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la finalización del tratamiento.

Las variables secundarias fueron la respuesta al final de la terapia (pacientes con niveles indetectables de ARN viral tras la última dosis de los fármacos) y la tasa de recidiva (pacientes, que presentando carga viral indetectable al final del tratamiento, tuvieron niveles de ARN del VHC detectables al final del período de seguimiento).

Los pacientes se estratificaron en base al nivel basal de ARN del VHC (≤ 400.000 vs. > 400.000 UI/ml) y al subtipo de genotipo 1 del VHC (1a vs. 1b). Los pacientes en los que el subtipo de VHC no podía ser determinado, se asignaron aleatoriamente a un grupo de tratamiento dentro de su estrato de ARN del VHC.

Considerando todos los pacientes aleatorizados en ambas cohortes según raza, se calculó el tamaño muestral para detectar entre cada grupo de tratamiento con boceprevir y el grupo control una diferencia en términos de RVS del 13% (en la cohorte de pacientes de raza blanca) y del 14% (en la cohorte de pacientes de raza negra). La RVS estimada para el grupo con terapia estándar en cada cohorte fue del 45% y del 50%, respectivamente.

La terapia se suspendió en los tres grupos de tratamiento en los pacientes que presentaban carga viral detectable en la semana 24. Si se producía recaída viral o respuesta virológica incompleta y rebrote mientras se recibía el tratamiento, se suspendía boceprevir y se continuaba con la biterapia hasta la semana 48.

Se realizaron análisis de subgrupos considerando los factores raza, niveles basales de carga viral, sexo, grupo de edad, peso, índice de masa corporal (IMC), puntuación fibrosis Metavir, esteatosis, cirrosis y subtipo de genotipo.

De forma retrospectiva, se efectuó un análisis exploratorio en base a la clasificación genética del polimorfismo IL28B, que fue evaluado como factor predictor de la RVS. Se realizó en el 62% de los pacientes incluidos en el ECA.

Además, se realizaron comparaciones en términos de RVS entre los dos grupos de tratamiento experimental (TGR y BOC44) para determinar la duración óptima del tratamiento en los pacientes respondedores tempranos.

Si los pacientes desarrollaban anemia se permitía reducir la dosis de ribavirina y/o la administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs).

1.1.c. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: Infección crónica por genotipo 1 del VHC, en pacientes ≥ 18 años, que no han recibido ningún tratamiento previo para la infección por el VHC. Peso de 40 a 125 kg, niveles plasmáticos de ARN viral ≥ 10.000 UI/ml y Hb superior a 12 g/dL en mujeres y 13 g/dL en hombres.

Criterios de exclusión: Enfermedad hepática de otra causa, cirrosis descompensada, insuficiencia renal, infección con VIH o VHB, embarazo, lactancia materna y cáncer.

1.1.d. Intervención

Tabla 4. Esquemas de tratamiento y posología en el ECA SPRINT-2
<p>Esquemas de tratamiento:</p> <p>Grupo de tratamiento guiado por la respuesta (TGR): PEG + RBV 4 semanas, a continuación BOC + PEG + RBV durante 24 semanas.</p> <p>Si los niveles de ARN viral eran detectables entre las semanas 8 y 24, los pacientes debían tratarse 20 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV.</p> <p>Si los niveles virales eran indetectables, se suspendía el tratamiento en la semana 28.</p> <p>Grupo de tratamiento BOC44: PEG + RBV 4 semanas, a continuación BOC + PEG + RBV 44 semanas.</p> <p>Grupo control: PEG + RBV 4 semanas, a continuación placebo + PEG + RBV 44 semanas.</p>
<p>Posología:</p> <p>PEG 2b: 1,5 µg/Kg/semana</p> <p>RBV: 600-1400 mg/día</p> <p>BOC: 800 mg/8h</p>

1.1.e. Características basales

Las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la Tabla 5.

Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio SPRINT-2	Grupo TGR n=368	Grupo BOC44 n=366	Grupo control n=363
Edad (media, DE)	50 ± 9	49 ± 9	49 ± 10
Sexo masculino (%)	62	60	57
Raza (%):			
Blanca	83	81	82
Negra	14	15	14
Asiática	1	2	2
Otros	2	2	2
Subtipo VHC (%)			
1a	64	65	63
1b	34	32	33
Indeterminado	3	3	4
Puntuación fibrosis METAVIR (%)⁶			
F0, F1 o F2	87	86	90
F3	5	4	3
F4	4	7	4
Desconocido	4	3	3
Niveles ARN-VHC (%)			
> 400.000 UI/ml	91	93	93
> 800.000 UI/ml	85	86	85

⁶Puntuación fibrosis = 0 indica ausencia de fibrosis, 1 fibrosis portal sin septos, 2 fibrosis portal con pocos septos, 3 numerosos septos sin cirrosis y 4 cirrosis.

En el ECA SPRINT-2, no se observaron diferencias significativas entre cada grupo de tratamiento experimental y el grupo control en las principales características basales.

1.1.f. Resultados de eficacia

Los principales resultados de eficacia se indican en la Tabla 6. Los NNT² y sus respectivos intervalos de confianza del 95% fueron determinados mediante la calculadora del SIGN (7) en las variables en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

En el estudio SPRINT-2, la RVS y la respuesta viral al final del tratamiento fueron superiores de forma estadísticamente significativa en cada grupo de pacientes tratados con boceprevir añadido al tratamiento estándar con respecto a los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La tasa de recidiva fue inferior en los grupos con boceprevir asociado al tratamiento estándar frente al grupo con tratamiento estándar ($p < 0,001$).

En los análisis de subgrupos según factores basales, la RVS aumentó de forma estadísticamente significativa a favor del grupo BOC44³ en comparación con el grupo control para los subgrupos según raza (tanto para pacientes negros como no negros), niveles basales de carga viral (≤ 800.000 y > 800.000 UI/ml), sexo (hombre y mujer), mayores de 40 años, peso (≥ 75 kg y < 75 kg), IMC (≤ 25 , entre 25-30 y > 30 kg/m²), fibrosis F0/F1/F2, esteatosis (presencia y ausencia) y subtipo de genotipo viral (1a y 1b).

En la comparación entre el grupo experimental con TGR y el grupo control se observó mejor respuesta, a favor del grupo TGR, en términos de RVS para los subgrupos clasificados según raza (tanto para pacientes negros como no negros), niveles basales de carga viral superiores a 800.000 UI/ml, sexo (hombre y mujer), grupo de edad (≤ 40 años y > 40 años), peso (≥ 75 kg y < 75 kg), IMC entre 25 y 30 kg/m², fibrosis F0/F1/F2, esteatosis (presencia y ausencia) y subtipo de genotipo viral (1a y 1b).

Sólo el 9% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban al inicio fibrosis F3/F4. A pesar de no observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales y control para los pacientes con fibrosis F3/F4, la diferencia entre el grupo BOC44 y control en términos de RVS fue del 14% (diferencia en eficacia esperada en el diseño del ECA, utilizada para el cálculo del tamaño muestral).

En relación al análisis retrospectivo por subgrupos según polimorfismo IL28B, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre cada grupo experimental y el grupo control en los pacientes con genotipo CC. Mientras que en los pacientes con genotipo CT o TT, la adición de boceprevir al tratamiento estándar aumentó la RVS de forma estadísticamente significativa.

² NNT: Number Needed to Treat o número de pacientes que es necesario tratar para lograr una RVS (o una unidad de cualquier otra variable medida) en un paciente.

³ BOC44: tratamiento con boceprevir, PEG y RBV durante 44 semanas, tras 4 semanas iniciales con PEG y RBV.

Entre ambos grupos de tratamiento con boceprevir (BOC44 y TGR) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS para los subgrupos según los factores basales, a excepción de pacientes con IMC superior a 30 kg/m². En este subgrupo, la RVS fue superior en los pacientes del grupo BOC44 con respecto al grupo TGR.

Tabla 6. Resultados de eficacia de boceprevir en pacientes <i>naïve</i> (estudio SPRINT-2)				
	Grupo TGR n= 368	Grupo BOC44 n= 366	Grupo control n= 363	NNT (IC 95%) TGR vs.control BOC44 vs.control
RVS (%)	63	66	38	4 (4-6) 4 (3-5)
RVS CC (%)	n= 77 82	n= 55 80	n= 64 78	na na
RVS CT (%)	n= 103 65	n= 115 71	n= 116 28	3 (3-5) 3 (2-4)
RVS TT (%)	n= 42 55	n= 44 59	n= 37 27	4 (3-15) 4 (2-9)
RVS si CVPi en semana 4 (%)	n= 19 89	n= 20 90	n= 30 97	na na
RVS si niveles de ARN indetectables o disminución ≥ 1 log en semana 4 (%)	n= 252 81	n= 254 79	n= 260 51	4 (3-5) 4 (3-6)
RVS si disminuye <1log en semana 4 (%)	n= 97 28	n= 95 38	n= 83 4	5 (3-7) 3 (3-5)
RVS si CVP detectable en semana 4 (%)	n= 330 65	n= 329 66	n= 313 34	4 (3-5) 4 (3-5)
RVS en F0-1 (%)	n= 258 71	n= 256 67	n= 263 40	4 (3-5) 4 (3-6)
RVS en F2 (%)	n= 61 61	n= 57 68	n= 65 29	4 (3-7) 3 (2-5)
RVS en F3-4 (%)	n= 34 41	n= 42 52	n= 24 38	na na
Respuesta viral al final de la terapia (%)	71	76	53	6 (4-9) 5 (4-7)
Tasa de recidiva (%)	n= 257 9	n= 265 9	n= 176 22	8 (6-18) 8 (5-17)

na: no aplicable.
CVPi: Carga Viral Plasmática indetectable

1.2. Telaprevir

1.2.a. Calidad

El estudio ADVANCE fue de calidad media.

- No se especificó el método utilizado para la asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento.
- El ECA fue doble ciego.
- De los 1.095 pacientes aleatorizados, se incluyeron en el análisis 1088

pacientes que habían recibido al menos una dosis de los medicamentos.

- Las características basales estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento.

Los resultados de la evaluación de la calidad según la escala CASPe se indican en el Anexo I.

1.2.b. Diseño

El estudio ADVANCE es el ECA pivotal de telaprevir (TVR) en pacientes con HCC previamente no tratados. Es un estudio en fase III, aleatorizado (1:1:1), doble ciego y multicéntrico.

Un total de 1.095 pacientes con HCC genotipo 1 se aleatorizaron en tres grupos de tratamiento con el objetivo de evaluar frente a la terapia estándar, la eficacia y la seguridad de telaprevir asociado a la terapia estándar, en dos esquemas de distinta duración. Los pacientes asignados a los dos grupos de telaprevir fueron tratados con el inhibidor de la proteasa durante 12 u 8 semanas. El seguimiento fue hasta la semana 72.

Los pacientes se estratificaron en base al nivel de ARN del VHC (≤ 800.000 vs. > 800.000 UI/ml) y al subtipo de genotipo 1 del VHC (1a vs. 1b).

El tamaño muestral se calculó para detectar entre cada grupo de tratamiento con telaprevir y el grupo control una diferencia del 14% en términos de RVS. La RVS estimada para el grupo con terapia estándar fue del 50%.

Las variables secundarias fueron la respuesta al final de la terapia (porcentaje de pacientes con niveles indetectables de ARN viral tras la última dosis de los fármacos) y la tasa de recidiva (proporción de pacientes, que presentando carga viral indetectable al final del tratamiento, tuvieron niveles de ARN del VHC detectables entre el final del tratamiento y la semana 24 tras el final del tratamiento).

De forma retrospectiva, se efectuó un análisis exploratorio en base a la clasificación genética del polimorfismo IL28B, que fue evaluado como factor predictor de la RVS. Se realizó en el 42% de los pacientes incluidos en el ECA.

En los pacientes que presentaban carga viral superior a 1.000 UI/ml en la semana 4 se suspendió telaprevir y se continuó con peginterferón asociado a ribavirina.

Si en la semana 12, el descenso de la carga viral era inferior a 2 log, se suspendía el tratamiento completo, al igual que si el ARN viral era detectable en cualquier momento entre las semanas 24 y 40.

Si los pacientes desarrollaban anemia se recomendaba reducir la dosis de ribavirina. No se permitió administrar AEEs, ni reducir los niveles de telaprevir.

Si el paciente desarrollaba *rash* de grado 2 o superior se interrumpía el tratamiento con telaprevir o placebo y se continuaba con el tratamiento estándar, si transcurridos 7 días se mantenía el *rash*, se suspendía la ribavirina.

1.2.c. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: Infección crónica por genotipo 1 de VHC, en pacientes \geq

18 años, que no han recibido ningún tratamiento previo para la infección por el VHC con niveles plasmáticos de ARN viral ≥ 10.000 UI/ml y Hb superior a 12 g/dL en mujeres y 13 g/dL en hombres.

Criterios de exclusión: Enfermedad hepática de otra causa, cirrosis descompensada, infección con VIH o VHB o carcinoma hepatocelular.

1.2.d. Intervención

Tabla 7. Esquemas de tratamiento y posología en el ECA ADVANCE
<p>Esquemas de tratamiento:</p> <p>Grupos de tratamiento experimental con TGR.</p> <p>Grupo de tratamiento T12PR: TVR + PEG + RBV durante 12 semanas. Si el ARN del VHC es detectable en las semanas 4 o 12, los pacientes deben tratarse 36 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV. Si los niveles de ARN viral son indetectables en las semanas 4 y 12, los pacientes deben tratarse 12 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV.</p> <p>Grupo de tratamiento T8PR: TVR + PEG + RBV durante 8 semanas, a continuación 4 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV. Si el ARN del VHC es detectable en las semanas 4 o 12, los pacientes deben tratarse 36 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV. Si los niveles de ARN viral son indetectables en las semanas 4 y 12, respuesta virológica rápida extendida, los pacientes deben tratarse 12 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV.</p> <p>Grupo control: placebo + PEG + RBV 12 semanas y posteriormente PEG + RBV 36 semanas.</p>
<p>Posología:</p> <p>PEG 2a: 180µg/semana</p> <p>RBV: 1000 o 1200 mg/día según peso (<75 o más 75kg)</p> <p>Telaprevir: 750 mg/8h</p>

1.2.e. Características basales

Las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la Tabla 8.

En el ECA ADVANCE, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las principales características basales.

Tabla 8. Características basales de los pacientes incluidos en el ECA ADVANCE			
	T12PR n=363	T8PR n=364	Grupo control n=361
Edad (media, rango)	49 (19-69)	49 (19-68)	49 (18-69)
Sexo masculino (%)	59	58	58
Raza (%):			
Blanca	90	87	88
Negra	7	11	8
Asiática	1	1	3
Otros	2	1	1
Subtipo VHC (%)			
1a	59	58	58
1b	41	41	42
Indeterminado	<1	1	1
grado de fibrosis (%)			
ninguna o mínima	37	35	41
fibrosis portal	43	41	39
fibrosis en puentes	14	16	14
cirrosis	6	7	6
Niveles de ARN (%)			
≥ 800000 UI/ml	77	77	77

1.2.f. Resultados de eficacia

Los principales resultados de eficacia se indican en la tabla 9. Los NNT y sus respectivos intervalos de confianza del 95% fueron calculados mediante la calculadora del SIGN en las variables en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

En el estudio ADVANCE, la eficacia en términos de RVS y respuesta viral al final de tratamiento fue superior de forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con telaprevir asociado al tratamiento estándar con respecto a los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La tasa de recidiva fue inferior en los grupos con telaprevir asociado al tratamiento estándar frente al grupo con tratamiento estándar ($p < 0,001$).

En los análisis de subgrupos según factores basales, la RVS aumentó de forma estadísticamente significativa a favor de los grupos experimentales (T12PR y T8PR) en comparación con el grupo control para los subgrupos según raza (blanca y negra), niveles basales de carga viral superiores a 800.00UI/ml, sexo (hombre y mujer), grupo de edad (≤ 45 y entre 45 y 65 años), fibrosis mínima, portal y en puentes y subtipo de

genotipo viral (1a y 1b).

Sólo el 6% de los pacientes incluidos en el estudio eran cirróticos. A pesar de no observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales y control para los pacientes con cirrosis, la diferencia entre el grupo T12PR y control en términos de RVS fue superior al 14 % (diferencia esperada en la RVS en el diseño del ECA, utilizada para el cálculo del tamaño muestral).

Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre cada grupo experimental y el grupo control en todos los análisis retrospectivos según el polimorfismo genético de IL28B (CC, CT y TT).

En los pacientes con CVP indetectable en la semana 4, el tratamiento estándar con peginterferón y ribavirina fue superior a la terapia triple con telaprevir.

En la comparación de ambos grupos experimentales (T12PR vs. T8PR), se observó que la RVS fue superior con el tratamiento con T12PR.

Tabla 9. Resultados de eficacia de telaprevir en pacientes <i>naïve</i> (estudio ADVANCE)				
	T12PR n = 363	T8PR n = 364	PR n = 361	NNT (IC95%) T12PR vs. control T8PR vs. control
RVS (%)	75	69	44	4 (3-5) 5 (4-6)
RVS en pacientes con CVPi en la semana 4 (%)	n = 246 84	n = 242 78	n = 34 94	10 (6-82) ^o 7 (4-15) ^o
RVS en pacientes con CVPi en las semanas 4 y 12 (RVRe) (%)	n = 212 89	n = 207 83	n = 29 97	na 8 (5-19) ^o
RVS en pacientes con CVP detectable en la semana 4 (%)	n = 117 56	n = 122 51	n = 327 39	6 (4-16) 9 (5-51)
RVS CC (%)	n = 50 90	n = 45 84	n = 55 64	4 (3-9) 5 (3-24)
RVS CT (%)	n = 68 71	n = 76 57	n = 80 25	3 (2-4) 4 (3-6)
RVS TT (%)	n = 22 73	n = 32 59	n = 26 23	3 (2-4) 3 (2-8)
RVS en no fibrosis o mínima (%)	n = 134 81	n=128 79	n = 147 46	3 (3-4) 3 (3-5)
RVS en fibrosis portal (%)	n = 156 75	n=151 69	n = 141 48	4 (3-6) 5 (4-10)
RVS en fibrosis en puentes (%)	n = 52 62	n= 59 58	n = 52 33	4 (3-10) 5 (3-15)
RVS en cirrosis (%)	n = 21 62	n=26 42	n = 21 33	na na
Respuesta viral al final de la terapia (%)	87	81	63	5 (4-6) 6 (5-9)
Tasa de recidiva (%)	n = 314 9	n = 295 9	n = 229 28	6 (4-8) 6 (4-9)
^o Diferencias estadísticamente significativas a favor biterapia. RVRe: respuesta viral rápida extendida.				

2. Pacientes pretratados

2.1. Boceprevir-RESPOND-2

2.1.a. Calidad

El ECA RESPOND-2 presentó una calidad media.

- Se especificó el método utilizado para la asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento.
- El ECA fue doble ciego.
- De los 404 pacientes aleatorizados, se incluyeron en el análisis 403 pacientes que habían recibido al menos una dosis de peginterferón y ribavirina.
- Se observaron diferencias en las características basales entre uno de los grupos de intervención y el grupo control en la carga viral > 800.000 UI/ml y en la proporción de hombres.

Los resultados de la evaluación de la calidad según la escala CASPe se indican en el Anexo I.

2.1.b. Diseño

El estudio RESPOND-2 es el ECA pivotal de boceprevir en pacientes previamente tratados. Es estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:2:1), abierto para la administración de peginterferón y ribavirina y doble ciego en relación a la administración de boceprevir.

Un total de 404 pacientes con HCC genotipo 1, que habían fracasado a peginterferón asociado a ribavirina se aleatorizaron a tres grupos de tratamiento con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de boceprevir asociado a biterapia, en esquemas con distinta duración de tratamiento, frente el tratamiento con biterapia.

Todos los pacientes fueron tratados las cuatro semanas iniciales con biterapia estándar (periodo lead-in). Los pacientes aleatorizados a los dos grupos de boceprevir fueron tratados con el inhibidor de la proteasa durante 32 y 44 semanas según el grupo de tratamiento. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta la semana 72.

La variable principal (RVS) se definió como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la finalización del tratamiento. El tamaño muestral se calculó para detectar una diferencia del 21% en términos de RVS entre el grupo control y cada grupo de tratamiento con boceprevir. La RVS estimada para el grupo con terapia estándar fue del 22%.

Las variables secundarias evaluadas fueron respuesta viral al final del tratamiento, tasa de recaída (sujetos con carga viral indetectable al final del tratamiento y detectable al final del seguimiento), tasa de rebrote viral (sujetos que han conseguido carga viral indetectable y posteriormente presentan niveles de ARN >1000 UI/ml) y respuesta virológica incompleta.

Los pacientes se estratificaron según respuesta previa al tratamiento (no respondedor o recidiva) y según subgenotipo del VHC (1a o 1b).

De forma retrospectiva, se efectuó un análisis exploratorio en base a la clasificación genética del polimorfismo IL28B, que fue evaluado como factor predictor de la RVS. Se realizó en el 66% de los pacientes incluidos en el ECA.

El tratamiento se suspendió en todos los pacientes con carga viral detectable en la semana 12.

Si los pacientes desarrollaban anemia se permitía reducir la dosis de ribavirina y/o administrar AEEs.

2.1.c. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: Infección crónica por genotipo 1 de VHC en pacientes con respuesta a peginterferón demostrada (durante un mínimo de 12 semanas), pero que no alcanzaron RVS con la biterapia. Se incluyeron, tanto pacientes sin respuesta (con una disminución en los niveles de ARN-VHC de al menos 2 log₁₀ UI/ml en la semana 12, pero con niveles detectables de ARN-VHC durante el período de tratamiento), como pacientes con recaída (niveles de ARN-VHC indetectable al final del tratamiento, sin alcanzar la RVS, es decir, con niveles detectables de ARN-VHC durante el período de seguimiento).

Criterios de exclusión: Enfermedad hepática de otra causa, cirrosis descompensada, infección con VIH o VHB, diabetes mellitus no controlada, trastorno psiquiátrico grave y abuso de drogas.

2.1.d. Intervención

Tabla 10. Tratamiento RESPOND-2
<p>Esquemas de tratamiento:</p> <p>Grupo de tratamiento guiado por la respuesta (TGR): Los pacientes fueron asignados a una duración de tratamiento de 36 o 48 semanas según ARN de VHC en la semana 8. PEG + RBV 4 semanas, a continuación BOC + PEG + RBV durante 32 semanas. * Si VHC-ARN detectable en la semana 8 e indetectable en la 12, tratar de las semanas 32 a las 44 (12 semanas adicionales) con placebo + PEG + RBV. * Si es indetectable, se suspende el tratamiento en la semana 36.</p> <p>Grupo de tratamiento BOC44: PEG + RBV 4 semanas, a continuación BOC + PEG+ RBV 44 semanas.</p> <p>Grupo control: PEG + RBV 4 semanas, a continuación placebo + PEG + RBV 44 semanas.</p>
<p>Posología:</p> <p>PEG 2b: 1,5 µg/Kg/semana RBV: 600-1400 mg/día BOC: 800 mg/8h</p>

2.1.e. Características basales

Las características basales de los pacientes estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento, a excepción de en pacientes con carga viral superior a 800.000

UI/ml, (grupo TGR vs. grupo control, $p=0,04$) y en el porcentaje de hombres (grupo TGR vs. grupo control).

La media de edad fue de 53 años, el 12% de los pacientes fueron de raza negra y el peso medio fue 85 kg. Aproximadamente, el 88% de los pacientes tuvieron carga viral basal elevada (ARN del VHC > 800.00UI/mL). La prevalencia de la infección según genotipo 1a y 1b fue similar (47 y 44%, respectivamente). El 19% de los pacientes tuvieron una puntuación Metavir de fibrosis de 3 o 4. El 64% de los pacientes había recaído al tratamiento previo para VHC. Ver Tabla 11.

Tabla 11. Características basales de los pacientes incluidos en el ECA RESPOND-2			
Principales características basales de los pacientes	Grupo TGR n=162	Grupo BOC44 n=161	Grupo control n= 80
Edad (media)	53	52	53
Sexo masculino (%)	60	70	72
Raza (%)			
Blanco	88	84	84
Negro	11	12	15
Otros	1	4	1
Subtipo VHC (%)			
1a	58	60	58
1b	41	38	42
Indeterminado	1	2	0
Carga viral elevada (%) (>800.000 UI/ml)	91	88	81
Puntuación fibrosis (%) ^c			
0-1	54	51	60
2	19	22	16
3-4	19	20	19
Desconocido	8	7	5
Cirrosis (%)	10	14	12
Previamente no respondedores* (%)	35	36	36
Recidiva previa ** (%)	65	64	64

^cPuntuación = 0 indica no fibrosis, 1 fibrosis portal sin septos, 2 fibrosis portal con pocos septos, 3 numerosos septos sin cirrosis y 4 cirrosis.
* Previamente no respondedores definido como disminución de la carga viral en al menos 2 \log_{10} /mL en la semana 12 pero con carga viral detectable durante el período de tratamiento, sin conseguir la RVS.
** Recidiva previa definida como carga viral indetectable al final de la terapia pero sin alcanzar la RVS.

2.1.f. Resultados de eficacia

Los principales resultados de eficacia se indican en la Tabla 12. Los NNT y sus respectivos intervalos de confianza del 95% fueron determinados mediante la calculadora del SIGN en las variables en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Tanto en pacientes con recaída, como en pacientes sin respuesta previa al tratamiento anterior se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS y respuesta viral al final de tratamiento a favor de los pacientes tratados con boceprevir. La tasa de recidiva fue inferior en el grupo BOC44 frente al grupo con tratamiento estándar ($p < 0,001$).

En los análisis de subgrupos según los factores raza (en pacientes negros y no negros), niveles basales de carga viral (≤ 800.000 y >800.000 UI/ml), sexo (hombre y mujer), grupo de edad (≤ 53 y > 53 años), peso mayor de 75 kg, subtipo de genotipo viral (1a y 1b), esteatosis (presencia y ausencia), fibrosis F0/F1/F2 y ausencia de cirrosis, se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre cada grupo experimental (TGR y BOC44) y el grupo control.

En el subgrupo de pacientes con fibrosis F3-F4 se observaron diferencias significativas en la RVS, a favor del grupo BOC44 con respecto al grupo control.

Sólo en los pacientes con polimorfismo del genotipo IL28B CT se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de RVS a favor de grupos con boceprevir con respecto al grupo control.

Tabla 12. Resultados de eficacia de boceprevir en pacientes pretratados (estudio RESPOND-2)				
	Grupo TGR n= 162	Grupo BOC44 n= 161	Grupo control n= 80	NNT (IC 95%) TGR vs. control BOC44 vs. control
RVS (%)	59	66	21	3 (3 - 4) 3 (2 - 3)
RVS en recaídas (%)	n= 105 69	n= 103 75	n= 51 29	3 (2 - 5) 3 (2 - 4)
RVS en pacientes sin respuesta previa (%)	n= 57 40	n= 58 52	n= 29 7	3 (3 - 6) 3 (2 - 4)
RVS en pacientes con pobre respuesta a interferón (CVP disminuye menos de 1log UI/ml en semana 4) (%)	n=46 33	n=44 34	n= 12 0	na na
RVS en pacientes con buena respuesta a interferón (descenso de la CVP \geq 1log UI/ml en semana 4) (%)	n= 110 73	n= 114 79	n= 67 25	3 (2 - 3) 2 (2 - 3)
RVS en F0-1 (%)	n= 87 67	n= 83 70	n= 48 25	3 (2 - 4) 3 (2 - 4)
RVS en F2 (%)	n= 30 63	n= 36 64	n= 13 15	3 (2 - 5) 3 (2 - 5)
RVS en F3-4 (%)	n= 32 44	n= 31 68	n= 15 13	na 2 (2-4)
RVS CC (%)	n= 28 79	n= 22 77	n= 13 46	na na
RVS CT (%)	n= 62 61	n= 66 73	n= 29 17	3 (2 - 4) 2 (2 - 3)
RVS TT (%)	n= 11 55	n= 18 72	n= 10 50	na na
Respuesta viral al final de la terapia (%)	70	77	31	3 (2 - 4) 3 (2 - 3)
Tasa de recidiva (%)	n= 111 15	n= 121 12	n= 25 32	na 5 (3 - 79)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre ambos grupos experimentales (TGR y BOC44) en los subgrupos según factores basales, a excepción de cirrosis y peso menor de 75 kg. En estos subgrupos de pacientes, el grupo BOC44 presentó una RVS superior que el grupo TGR.

2.2. Boceprevir-P05685AM2

2.2.a. Calidad

En la discusión científica de boceprevir de la EMA no está disponible toda la información sobre la metodología, ni sobre las características basales de los pacientes incluidos en el ECA P05685AM2 (aún no publicado a texto completo en una revista con proceso de revisión por pares), por tanto no se puede realizar una evaluación completa de la calidad del estudio. Los resultados de la evaluación de la calidad de los ECAs según la escala CASPe se indican en el Anexo I.

2.2.b. Diseño

El estudio P05685AM2 es un ECA en fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego y multicéntrico, en el que 201 pacientes con HCC genotipo 1, previamente tratados con peginterferón asociado a ribavirina y que han fracasado a este régimen terapéutico se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de boceprevir asociado a terapia estándar frente a la terapia estándar. Los pacientes se estratificaron según respuesta previa al tratamiento (no respondedor o recidiva) y según subgenotipo VHC (1a o 1b).

2.2.c. Intervención

Tabla 13. Esquemas de tratamiento y posología en el estudio P05685AM2

Grupo experimental: PEG + RBV 4 semanas, a continuación BOC + PEG + RBV 44 semanas.

Grupo control: PEG + RBV 4 semanas, a continuación placebo + PEG + RBV 44 semanas.

PEG 2a: 180 µg semanales

RBV: 1000-1200 mg/día

BOC: 800 mg/8h

2.2.d. Características basales

No se especificaron las características basales del ECA en el informe de evaluación de boceprevir de la EMA.

2.2.e. Resultados de eficacia

Los principales resultados de eficacia se indican en la tabla 14. Los NNT y sus

respectivos intervalos de confianza del 95% se determinaron mediante la calculadora del SIGN en las variables en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

En el estudio P05685AM2 se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS, respuesta al final de la terapia y tasa de recidiva entre los pacientes tratados con boceprevir añadido al tratamiento estándar y los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

Tabla 14. Resultados de eficacia del ECA P05685AM2			
Variable evaluada	Grupo experimental n= 134	Grupo control n= 67	NNT (IC 95%)
RVS (%)	64	21	3 (2-4)
Respuesta viral al final de la terapia (%)	74	42	4 (3-6)
Tasa de recidiva (%)	n=95 12	n= 21 33	5 (3-170)

2.3. Telaprevir

2.3.a. Calidad

El ECA REALIZE presentó una calidad media.

- Se especificó el método utilizado para la asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento.
- El ECA fue triple ciego.
- Se aleatorizaron 663 pacientes y se incluyeron en el análisis 662 que recibieron al menos una dosis de los fármacos.
- Con respecto a las características basales, se observaron diferencias, entre el grupo de tratamiento T12PR48 y el grupo control, en el porcentaje de pacientes con fibrosis mínima o sin fibrosis.

Los resultados de la evaluación de la calidad según la escala CASPe se indican en el Anexo I.

2.3.b. Diseño

El estudio REALIZE es el ECA pivotal de telaprevir en pacientes previamente tratados, en el que 663 pacientes con HCC genotipo 1, que habían fracasado al tratamiento estándar se aleatorizaron a tres grupos de tratamiento con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de telaprevir asociado a biterapia frente a biterapia.

El estudio REALIZE es un fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:2:1) y triple ciego en relación a la administración de telaprevir.

Los pacientes recibieron telaprevir durante 12 semanas en cada uno de los dos grupos de tratamiento. En uno de ellos, el inicio de telaprevir se realizó tras tratamiento

previo con biterapia durante las primeras cuatro semanas. El seguimiento fue hasta la semana 72.

El objetivo principal fue demostrar la superioridad en términos de RVS del tratamiento con telaprevir en comparación con el grupo control. El objetivo secundario fue evaluar el efecto de retrasar el comienzo de telaprevir (grupo tratamiento con lead-in) en la eficacia.

El tamaño muestral se calculó para detectar una diferencia entre cada grupo tratamiento y grupo control del 26% en términos de RVS en pacientes con recaída y del 22% en pacientes sin respuesta previa o con respuesta parcial.

Los pacientes se estratificaron según respuesta previa al tratamiento y niveles basales de ARN del VHC (< 800.000 o ≥ 800.000 UI/ml)

De forma retrospectiva, se efectuaron análisis exploratorios en base a la clasificación genética del polimorfismo IL28B, que fue evaluado como factor predictor de la RVS. Los análisis se realizaron en el 80% de los pacientes incluidos en el ECA.

Si un paciente desarrollaba *rash* de grado 2 o superior se discontinuaba telaprevir y se continuaba la biterapia. Si no mejoraba 7 días después se discontinuaba la ribavirina. Para el manejo de la anemia se permitía reducir la dosis de ribavirina, pero no reducir la dosis de telaprevir, ni el uso de AEEs. Si la reducción de la dosis de ribavirina no mejoraba la anemia, se suspendía la administración del IP.

En los tres grupos la duración del tratamiento fue de 48 semanas. Todos los pacientes se siguieron hasta la semana 72. El tratamiento con telaprevir se suspendió en los pacientes con CVP > 100 UI/ml en las semanas 4, 6 y 8 y se continuó con biterapia. Si en la semana 12 (grupo control y grupo sin lead-in) y en la semana 16 (grupo con lead in) el descenso era $< 2\log_{10}$ se suspendía todo el tratamiento. Si los niveles plasmáticos de ARN viral eran detectables en cualquier momento entre la semana 24 y la 36 se suspendía todo el tratamiento.

2.3.c. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: Infección crónica por genotipo 1 de VHC en pacientes de entre 18 y 70 años, niveles plasmáticos de ARN viral detectables, haber sido tratado con al menos el 80% de la dosis del tratamiento estándar y no haber alcanzado RVS.

Se incluyeron pacientes que tenían:

- respuesta parcial (una disminución en el nivel de ARN-VHC de al menos $2 \log_{10}$ UI/ml en la semana 12 pero con un nivel detectable de ARN-VHC en la semana 24),
- respuesta nula (no se logra reducir la carga viral en $2 \log_{10}$ tras 12 semanas de tratamiento) y
- pacientes con recaída (nivel de ARN-VHC indetectable al final del tratamiento, sin conseguir posteriormente RVS, es decir, con un nivel detectable de ARN-VHC durante el período de seguimiento).

Criterios de exclusión: cirrosis descompensada y neoplasia.

2.3.d. Intervención

Tabla 15. Esquemas de tratamiento y posología en el ECA REALIZE
<p>Grupo de tratamiento T12PR48: TVR + PEG + RBV 12 semanas + PEG + RBV 36 semanas.</p> <p>Grupo de tratamiento Lead-in: PEG+ RBV 4 semanas + TVR + PEG+RBV 12 semanas + PEG+ RBV 32 semanas</p> <p>Grupo control: PEG+ RBV 48 semanas</p>
<p>PEG 2a: 180 µg/semana RBV: 1000-1200 mg/día (según peso) Telaprevir: 750 mg/8h</p>

2.3.e Características basales

Las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la Tabla 16.

Tabla 16. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio REALIZE			
Principales características basales de los pacientes	T12PR48 n = 266	Lead-in T12PR48 n = 264	Grupo control n = 132
Edad (media, rango)	51 (23–69)	51 (24–70)	50 (21–69)
Sexo masculino (%)	69	72	67
Raza (%)			
Blanco	92	95	89
Negro	4	3	8
Asiáticos u Otros	3	2	3
Hispanos	9	10	15
Subtipo VHC (%)			
1a	44	46	45
1b	45	44	45
1c	0	0	1
Indeterminado	10	11	10
Carga viral elevada (%) (>800.000 UI/ml)	89	89	86
Estadio de fibrosis (%)			
No fibrosis o mínima	19	26	27
Fibrosis portal	31	27	29
Fibrosis en puente	23	22	22
Cirrosis	27	25	23
Previamente no respondedores (%)	27	28	28
Respuesta parcial (%)	18	18	20
Recidiva previa (%)	55	53	52

En el ECA REALIZE, se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con fibrosis mínima o sin fibrosis y de pacientes con cirrosis entre el grupo de tratamiento T12PR48 y el grupo control. Además se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento T12PR48 y el grupo control, en el porcentaje de pacientes de raza negra.

El 26% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban inicialmente cirrosis y el 22%, fibrosis en puente. Más del 85% de los pacientes tenían carga viral basal elevada. De forma global, el 53% de los pacientes habían recaído, el 19% presentaba respuesta parcial y el 28% no habían tenido respuesta tras el tratamiento previo.

2.3.f. Resultados de eficacia

Los principales resultados de eficacia se indican en las tablas 17-19. Los NNT y sus respectivos intervalos de confianza del 95% se determinaron mediante la calculadora del SIGN en las variables en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

En el análisis por subgrupos según respuesta al tratamiento previo, la RVS fue superior de forma estadísticamente significativa, en cada grupo de tratamiento con telaprevir añadido al tratamiento estándar frente al tratamiento estándar, tanto en los pacientes con recaída previa, como en pacientes con respuesta parcial o sin respuesta a la terapia anterior.

En los pacientes con recaída previa se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos experimentales y el grupo control independientemente del polimorfismo genético IL28B y del grado de fibrosis.

En los pacientes con respuesta parcial, a pesar de no observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales y control para los pacientes con fibrosis portal y fibrosis en puentes y cirrosis, la diferencia entre los grupos experimentales y el grupo control en términos de RVS fue superior al 22% (diferencia en eficacia esperada en el diseño del ECA, utilizada para el cálculo del tamaño muestral).

En los pacientes con respuesta nula al tratamiento anterior, a pesar de no observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales y control para los pacientes con fibrosis portal y fibrosis en puentes y cirrosis, la diferencia entre el grupo T12PR y el grupo control en términos de RVS fue superior al 22% (diferencia esperada en RVS en el diseño del ECA, utilizada para el cálculo del tamaño muestral).

En los pacientes con respuesta parcial y respuesta nula al tratamiento anterior, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos experimentales y el grupo control respecto al genotipo IL28B.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo control (con respecto al grupo T12PR48), en términos de RVS, para los pacientes con CVP indetectable en la cuarta semana, en pacientes con recaída previa y respuesta nula al tratamiento anterior.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos de tratamiento con telaprevir con y sin lead in.

Tabla 17. Resultados de eficacia de telaprevir en pacientes pretratados (estudio REALIZE)				
Recaída previa (53% de población total)	T12PR48	Lead-in T12PR48	Grupo control PR48	NNT (IC 95%) T12PR48 vs control Lead-in vs. control
RVS (%)	n = 145 83	n = 141 88	n = 68 24	2 (2 - 3) 2 (2 - 2)
RVS en pacientes con CVPi en la semana 4 (%)	n = 101 90	n = 4 100	n = 2 100	11 (7 - 25) ^φ na
RVS en pacientes sin fibrosis o mínima (%)	n=34 85	n=48 87	n=20 35	2 (2 - 4) 2 (2 - 4)
RVS en pacientes con fibrosis portal (%)	n=47 81	n=38 92	n=18 28	2 (2 - 4) 2 (2 - 3)
RVS en pacientes con fibrosis en puentes y cirrosis (%)	n = 64 84	n = 55 85	n = 30 13	2 (2 - 2) 2 (2 - 2)
RVS CC (%)	n= 33 85	n= 25 92	n= 12 33	2 (2 - 5) 2 (2 - 4)
RVS CT (%)	n= 59 85	n= 58 86	n= 30 20	2 (2 - 3) 2 (2 - 3)
RVS TT (%)	n= 15 87	n= 19 84	n= 10 30	2 (2 - 5) 2 (2 - 5)

^φDiferencias estadísticamente significativas a favor biterapia.

Tabla 18. Resultados de eficacia de telaprevir en pacientes pretratados (estudio REALIZE)				
Respuesta parcial al tratamiento previo (19% de población total)	T12PR48	Lead-in T12PR48	Grupo control PR48	NNT (IC 95%) T12PR48 vs control Lead-in vs. control
RVS (%)	n = 49 59	n = 48 54	n = 27 15	3 (2 - 4) 3 (2 - 6)
RVS en pacientes con CVPi en la semana 4 (%)	n = 32 72	na	na	- -
RVS en pacientes con fibrosis portal (%)	n=17 77	n=12 83	n=7 43	na na
RVS en pacientes con fibrosis en puentes y cirrosis (%)	n = 25 44	n = 25 40	n = 10 10	na na
RVS CC (%)	n= 3 67	n= 5 60	n= 5 20	na na
RVS CT (%)	n= 30 67	n= 27 48	n= 10 20	na na
RVS TT (%)	n= 6 67	n= 8 75	n= 5 0	- -

Tabla 19. Resultados de eficacia de telaprevir en pacientes pretratados (estudio REALIZE)				
No respuesta al tratamiento previo (28% de población total)	T12PR48	Lead-in T12PR48	Grupo control PR48	NNT (IC 95%) T12PR48 vs control Lead-in vs. control
RVS (%)	n = 72 29	n = 75 33	n = 37 5	5 (3 - 10) 4 (3 - 7)
RVS en pacientes con CVPI en la semana 4 (%)	n = 19 53	na	n = 1 100	3 (2 - 5) ^φ -
RVS en pacientes con fibrosis portal (%)	n=19 42	n=21 43	n=13 8	na na
RVS en pacientes con fibrosis en puentes y cirrosis (%)	n = 43 28	n = 45 22	n = 19 5	na na
RVS CC (%)	n= 5 0	n= 5 0	n= 0 0	- -
RVS CT (%)	n= 45 31	n= 47 28	n= 18 6	na na
RVS TT (%)	n= 16 25	n= 16 38	n= 15 7	na na

^φDiferencias estadísticamente significativas a favor biterapia.

Resultados de seguridad

Boceprevir

En la discusión científica de la EMA se analizaron conjuntamente los resultados de seguridad de todos los pacientes tanto *naïve* como pretratados [n (Boceprevir) = 1.548 y n (grupo control) = 547]. En los análisis de seguridad se incluyeron dos ECAs en fase III (SPRINT-2 y RESPOND-2) y un ECA fase II realizado en pacientes *naïve* (SPRINT-1).

Casi todos los pacientes presentaron algún EA de cualquier grado, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en los EAs graves, EAs que comprometen la vida del paciente, ni en la tasa de retiradas debida a EAs. El porcentaje de pacientes que requirió modificación de la dosis por EAs fue significativamente superior en los grupos en tratamiento con boceprevir frente al grupo con terapia estándar.

En la Tabla 20 se especifican las tasas de EAs, mortalidad, retirada y modificación de dosis relacionadas con los EAs.

Los NNH⁴ y sus respectivos intervalos de confianza del 95% fueron determinados mediante la calculadora del SIGN en las variables en las que se

⁴ NNH: Number Needed to Harm o número de pacientes que deben recibir el tratamiento para que uno de ellos sufra un efecto adverso.

observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 20. Principales efectos adversos del tratamiento con boceprevir			
	Grupo experimental (PEG+RBV+BOC) n=1548	Grupo control (PEG+RBV) n=547	NNH (IC 95%)
EA emergentes relacionados con el tratamiento (%)	99	97	-
EA graves (%)	11	8	-
Mortalidad (%)	<1	1	-
EA que comprometen la vida del paciente (%)	1	1	-
Abandono del tratamiento por EA (%)	13	12	-
Modificación de dosis por EA (%)	39	24	7 (6-10)

Eventos adversos más frecuentes en los estudios

Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con boceprevir fueron fatiga, anemia, náuseas, dolor de cabeza y disgeusia (Tabla 21).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con boceprevir y el grupo control en la anemia, neutropenia, disgeusia, vómitos y diarrea.

Eventos adversos graves

Los EA graves con una incidencia igual o superior al 1% se muestran en la siguiente tabla. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en ninguno de los EAs graves evaluados.

En la Tabla 23 se muestran los eventos adversos hematológicos de grado 3 o superior.

Eventos adversos hematológicos graves

En los estudios con boceprevir se recomendó el uso de AEEs y la reducción de la dosis de ribavirina, si la concentración de Hb disminuía por debajo de 10 g/dL y se interrumpía la administración de ribavirina, si la Hb era inferior a 8,5 g/dL.

Se administraron AEEs en el 43% de los pacientes del grupo experimental y 24% de los pacientes del grupo control. En relación a la necesidad de transfusiones, un 2% de los pacientes recibieron concentrados de hematíes para corregir la anemia (3% de los pacientes del grupo experimental y <1% grupo con tratamiento estándar).

El 23% de los pacientes del grupo experimental y 18% grupo con tratamiento estándar presentaron neutropenia. En el 6% y 9% de los pacientes, respectivamente se usaron factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

Tabla 21. Efectos adversos más frecuentes del tratamiento con boceprevir			
	Grupo experimental (BOC + PEG + RBV) n=1548	Grupo control (PEG + RBV) n=547	NNH (IC 95%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos (%)			
Anemia	49	29	6 (5-7)
Neutropenia	23	18	20 (12-80)
Trastornos gastrointestinales (%)			
Diarrea	23	18	23 (12-150)
Boca seca	11	9	-
Disgeusia	37	15	5 (4-6)
Náuseas	45	40	
Vómitos	18	11	16 (11-31)
Trastornos generales y relacionados con la administración (%)			
Astenia	16	18	-
Escalofríos	33	29	-
Fatiga	57	57	-
Síndrome pesudogripal	22	25	-
Eritema en el punto de inyección	11	12	-
Reacción en el punto de inyección	11	10	-
Irritabilidad	22	22	-
Dolor	10	8	-
Pirexia (%)	31	31	-
Disminución del peso (%)	11	11	-
Disminución del apetito (%)	25	23	-
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo (%)			
Artralgias	18	16	-
Mialgias	23	24	-
Trastornos del sistema nervioso (%)			
Mareo	17	14	
Dolor de cabeza	44	43	-
Trastornos psiquiátricos (%)			
Ansiedad	12	11	-
Depresión	20	20	-
Insomnio	32	31	-
Trastornos respiratorios (%)			
Tos	17	18	-
Disnea	19	16	-
Disnea del esfuerzo	9	7	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (%)			
Alopecia	26	25	-
Piel seca	18	16	-
Prurito (%)	21	23	-
Rash (%)	16	17	-

Tabla 22. Efectos adversos graves del tratamiento con boceprevir		
	Grupo experimental (BOC + PEG + RBV) n=1548	Grupo control (PEG + RBV) n=547
Trastornos sanguíneos y linfáticos (%)	1	<1
Anemia	1	<1
Neutropenia	<1	0
Trastornos GI (%)	2	1
Dolor abdominal	<1	<1
Trastornos generales y relacionados con la administración (%)	2	1
Dolor de pecho	1	<1
Trastornos hepato biliares (%)	<1	1
Colelitiasis	0	1
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo (%)	1	<1
Protrusión del disco vertebral	<1	0
Neoplasias (%)	1	1
Trastornos del SNC (%)	1	1
Parkinsonismo	0	<1
Trastornos psiquiátricos (%)	2	1
Depresión	1	<1
Conducta homicida	<1	0
Conducta suicida	1	<1
Trastornos respiratorios (%)	1	<1
Disnea	<1	0

Tabla 23. Efectos adversos de grado ≥ 3 del tratamiento con boceprevir			
	Grupo experimental (BOC + PEG + RBV)	Grupo control (PEG + RBV)	NNH (IC 95%)
Anemia Hb < 8,5g/dl	n= 1537 7	n= 541 3	29 (19-61)
Neutropenia	n= 1537 30	n= 541 17	9 (7-12)
Trombocitopenia	n= 1536 3	n= 538 1	43 (29-89)

Retiradas por eventos adversos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de retirada del tratamiento entre boceprevir asociado al tratamiento estándar y tratamiento estándar (12% vs. 13%). La causa principal de retirada fue la aparición de anemia.

Para los pacientes pretratados, la tasa de retirada fue inferior en el grupo control en comparación con el grupo experimental (3% vs. 10%), mientras que para los pacientes *naïve*, la tasa de retirada fue del orden del 14% en ambos grupos.

La incidencia ajustada por exposición de retirada del tratamiento debida a EAs y la tasa de incidencia (incidencia por 100 personas- año) se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 24. Principales motivos de La retirada Del tratamiento con boceprevir				
	Grupo experimental (PEG+RBV+BOC) n=1548		Grupo control (PEG+RBV) n=547	
	%	tasa	%	tasa
Retirada del tratamiento debido a anemia	1	2,4	1	1,2
Retirada del tratamiento debido a neutropenia	<1	1,1	0	0

Plan de gestión de riesgos de la EMA

La EMA ha establecido un plan de gestión de riesgos, para boceprevir en el que se especifican actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos, en relación a los siguientes aspectos de seguridad:

1. Riesgos potenciales como anemia, neutropenia, trombocitopenia, interacciones con otros medicamentos, desarrollo de resistencias, impacto de la disgeusia en la calidad de vida o en el abandono del tratamiento, errores de medicación, prolongación del intervalo QT y neoplasia tiroidea.
2. Grupos de pacientes en los que la información es limitada o inexistente: mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con coinfección VIH-VHC o VHB-VHC, pacientes con genotipos del VHC 2, 3 y 4, pacientes con terapia triple previa con boceprevir, pacientes con cirrosis, trasplantados, niños, ancianos, pacientes con niveles de Hb inferiores a 12-13 g/dL, pacientes con trastornos psiquiátricos y con tratamientos crónicos.

Telaprevir

En la discusión científica de la EMA de telaprevir se analizaron los resultados de seguridad para los pacientes *naïve* y pretratados de forma conjunta. El perfil de seguridad se basó en los datos agregados disponibles de tres ECAs en fase II y dos ECAs en fase III (ADVANCE y REALIZE). En los análisis de seguridad se incluyeron 1823 pacientes que recibieron telaprevir durante 8, 12 y 24 semanas en combinación con el tratamiento estándar y 764 pacientes que recibieron tratamiento estándar.

En la Tabla 25 se indican los EAs, mortalidad por EAs, discontinuaciones por EAs, EAG y EAs de grado 3 y superior.

Los NNH y sus respectivos intervalos de confianza del 95% fueron determinados mediante la calculadora del SIGN en las variables en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

No se describieron muertes relacionadas con la administración de telaprevir. La frecuencia de EA graves y de EA de grado 3 y superior fue mayor para el grupo de tratamiento con telaprevir, así como los EAs que conllevaron la discontinuación de los fármacos.

Eventos adversos más frecuentes en los estudios

El perfil de EAs del grupo placebo fue el característico del tratamiento estándar y se observaron EAs similares cuando se añadió telaprevir al tratamiento. Los EAs más frecuentes al asociar telaprevir fueron *rash*, prurito, anemia, náuseas, diarrea, vómitos, disgeusia y hemorroides. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con telaprevir a nivel de anemia de cualquier grado (36% vs. 18% grupo control) y *rash* de cualquier grado (36% y 23% para los pacientes tratados con telaprevir y placebo, respectivamente).

Tabla 25. Eventos Adversos, mortalidad, discontinuaciones por EA, y EA graves			
Número de pacientes (%)	Grupo experimental N=1823	Grupo control N=764	NNH (IC 95%)
EAs	99	97	-
EA relacionado con telaprevir/placebo	96	93	31 (19-87)
Mortalidad	0	0,3	-
EAs graves	7	3	27 (19-48)
EAs ≥ grado 3	23	12	10 (8-14)
EAs con discontinuación de telaprevir/placebo	15	4	10 (8-12)
EAs con discontinuación de todos los fármacos	9	4	21 (15-33)

Eventos adversos graves y mortalidad

De los pacientes evaluados, 5 fallecieron en el grupo de telaprevir y 4 en el grupo control. Ninguna de las muertes sucedió durante el tratamiento con telaprevir o placebo. La muerte de un paciente se consideró posiblemente relacionada con telaprevir (neoplasia de pulmón que se desarrolló 96 días después del tratamiento con telaprevir).

En la Tabla 26 se indican los EAs de grado 3 o superior que ocurrieron en más del 0,5% de los pacientes.

Eventos adversos cutáneos graves

La toxicidad más relevante relacionada con telaprevir es el *rash*. Generalmente es de tipo prurítico y con apariencia eczematoso. Aproximadamente, el 50% de los pacientes tratados con telaprevir desarrollaron *rash* comparado con el 33% de los pacientes en el grupo placebo. El *rash* grave ocurrió únicamente en el grupo de tratamiento con telaprevir. Entre los EAs cutáneos graves observados se incluyeron tres casos de síndrome Stevens Johnson y tres casos de síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). No se produjeron muertes relacionadas con reacciones cutáneas.

Anemia

En el 21,6% de los pacientes que recibieron telaprevir y en el 9,4% de los pacientes del grupo control, se produjeron reducciones en la dosis de ribavirina debido a anemia. El 2,5% y 0,7% de los pacientes de los grupos experimental y control, respectivamente recibieron transfusiones. Se administraron AEEs en el 1% y 0,8% de los pacientes, respectivamente.

Retinopatía

Se describió un 0,8% de casos de retinopatía en los pacientes que recibieron telaprevir y 0,1% para el grupo control.

Discontinuación debida a eventos adversos

Aproximadamente, el 10% de los pacientes tratados con telaprevir y el 7% de los pacientes del grupo placebo discontinuaron el tratamiento completo debido a EAs. El 15% discontinuó sólo telaprevir y 4% sólo placebo. El *rash* fue la principal causa de retirada del tratamiento. En los estudios en fase III se implementó un plan de manejo del *rash*, incluido en el plan de gestión de riesgos de la EMA. Por otro lado, el otro EA clínicamente relevante del tratamiento con telaprevir es el efecto aditivo sobre la anemia.

Plan de gestión de riesgos de la EMA

La EMA ha establecido un plan de gestión de riesgos, en el que se especifican las actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos, en relación con los siguientes aspectos de seguridad:

- Riesgos identificados: EA cutáneos graves y *rash*, anemia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de creatinina, hipotiroidismo, hiperuricemia, retinopatía y trastornos anorrectales.
- Riesgos potenciales: prolongación del intervalo QT y desarrollo de resistencia al fármaco.
- Sujetos con información limitada o inexistente: niños menores de 18 años, pacientes coinfectados VHC-VIH, mayores de 65 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, transplantados hepáticos, pacientes coinfectados VHC-VHB, pacientes con otros genotipos de VHC,

embarazadas y lactantes, pretratados con telaprevir e interacciones entre fármacos.

Tabla 26. Efectos adversos de grado ≥ 3 del tratamiento con telaprevir			
Tabla 26. EAs n (%)	Grupo experimental n=1823	Grupo control n=764	NNH (IC 95%)
Cualquier tipo de EAS grado ≥ 3	23	12	10 (8-14)
Trastornos sanguíneos y linfáticos (%)			
anemia	5	1	24 (19-33)
neutropenia	3	4	-
leucopenia	2	1	-
trombocitopenia	1	0,1	117 (73-299)
linfopenia	0,4	0,1	-
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo (%)			
rash	2	0,1	48 (36-72)
prurito	1	0,1	98 (64-214)
rash generalizado	0,5	0	-
rash maculo-papular	0,4	0	-
Trastornos generales y relacionados con la administración (%)			
fatiga	1	0,4	48 (36-72)
astenia	0,6	0,4	98 (64-214)
síndrome pseudogripal	0,4	0,5	203 (123-582)
Trastornos GI (nauseas) (%)	1	0,1	117(73-299)
Trastornos SN (dolor de cabeza) (%)	0,7	0,9	-
Trastorno psiquiátricos (insomnio) (%)	0,4	0,3	-

Análisis de reacciones adversas notificadas al sistema español de farmacovigilancia

Se ha realizado un análisis a partir de la base de datos de FEDRA con fecha 2 de febrero de 2012.

La única notificación que hubo en FEDRA ha sido un caso de enterocolitis neutropénica y tiflitis en un paciente de 56 años que había iniciado unas 2-3 semanas antes tratamiento con boceprevir (800mg 2v/d), peginterferón alfa 2a (180 mcg/semanales) y ribavirina (1200mg/día). El paciente se recuperó satisfactoriamente tras la suspensión de boceprevir (no existe constancia sobre las medidas tomadas con PEG, ni RBV). Según consta en la notificación procedente de la industria farmacéutica, la utilización de boceprevir se realizó en el contexto de programa de uso compasivo.

Comparaciones indirectas

No se han localizado ECAs que evalúen de forma directa la eficacia y seguridad de boceprevir frente a telaprevir. Tampoco se han localizado ECAs en desarrollo en *clinicaltrials.gov* que comparen ambos fármacos. Por tanto, en ausencia de estudios de comparación directa, se ha realizado una comparación indirecta ajustada de los ECAs en fase III de ambos fármacos.

Las comparaciones indirectas deben ser tomadas con cautela hasta disponer de datos comparativos directos. La validez de las comparaciones indirectas está determinada por la similitud de los estudios a nivel metodológico, de forma que diferencias en las poblaciones evaluadas y las intervenciones realizadas son fuentes potenciales de sesgos o errores.

Eficacia

Las comparaciones indirectas a nivel de eficacia se han realizado utilizando la RVS, variable principal de los estudios que se correlaciona con la tasa de curación, aumento de la supervivencia y reducción de las complicaciones asociadas a enfermedad hepática (13).

1. Pacientes *naïve*

Los ECAs incluidos en la evaluación del tratamiento en pacientes *naïve* fueron SPRINT-2 para boceprevir y ADVANCE para telaprevir.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos ECAs en las características basales de los pacientes evaluados en cuanto a la tasa de población negra, pacientes según el grado de fibrosis, a excepción de pacientes con cirrosis, y pacientes con niveles ARN del VHC superiores a 800.000UI/ml. El diseño de los ECAs fue diferente en relación a la intervención concomitante (en el estudio ADVANCE no se permitió la administración de AEEs en pacientes con anemia, mientras que en el SPRINT-2 se permitió).

En la Tabla 27 se indican los RR y sus respectivos IC del 95% para la variable RVS. Los valores se determinaron utilizando la calculadora del SIGN. Para boceprevir, se han calculado los RR para las dos comparaciones de grupos experimentales, TGR y BOC44 con respecto al grupo control, dado que la duración del tratamiento descrita en ficha técnica para sin cirrosis, *naïve* y pretratados es de 32 semanas de terapia triple y de 44 semanas para pacientes cirróticos (3). Para telaprevir se ha calculado el RR a partir de la RVS para los grupos T12PR y control. La duración del tratamiento con telaprevir descrita en ficha técnica es de 12 semanas (4).

En la Tabla 28 se indican los RR y sus respectivos IC del 95% calculados mediante el *software* de comparaciones indirectas ajustadas de la CADTH. Se evaluó la RVS en los casos en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cada inhibidor de la proteasa y su respectivo grupo control.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre boceprevir y telaprevir en relación a la RVS en el tratamiento de pacientes adultos *naïve*

monoinfectados por el genotipo 1 del VHC. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos IP en el subgrupo de pacientes sin fibrosis, fibrosis portal sin septos o con pocos septos.

Tabla 27. Riesgos relativos (RR) de cada IP frente a la biterapia estándar para RVS en pacientes *naïve*

	BOCEPREVIR	TELAPREVIR
	RR (IC 95%)	
% RVS	TGR vs. control 1,68 (1,44-1,96)	1,71 (1,50-1,95)
% RVS	BOC44 vs. control 1,75 (1,51-2,04)	
% RVS en F0-F2	TGR vs. control 1,78 (1,52-2,09)	1,67 (1,46-1,92)
% RVS en F0-F2	BOC44 vs. control 1,80 (1,53-2,11)	

Tabla 28. Comparaciones indirectas ajustadas (boceprevir vs. telaprevir)

Variables	RR (IC 95%)
% RVS (boceprevir TGR vs. telaprevir)	0,98 (0,80-1,20)
% RVS (BOC44 vs. telaprevir)	1,02 (0,83-1,24)
% RVS en F0-F2 (boceprevir TGR vs. telaprevir)	1,07 (0,86-1,32)
% RVS en F0-F2 (BOC44 vs. telaprevir)	1,08 (0,87-1,33)

2. Pacientes pretratados

Los ECAs incluidos en la evaluación del tratamiento en pacientes pretratados fueron RESPOND-2 para boceprevir y REALIZE para telaprevir. El estudio P05685AM2 no se consideró en las comparaciones indirectas debido a que sólo está disponible la RVS para el total de los pacientes evaluados y en el EPAR no se indicaron los resultados según la respuesta al tratamiento previo (pacientes no respondedores o con recidiva).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes en cuanto a la tasa de población negra, pacientes según grado de fibrosis, pacientes con respuesta parcial al tratamiento anterior y pacientes con recidiva previa. En el ECA de boceprevir no se incluyeron pacientes con respuesta nula al tratamiento anterior mientras que en el ECA de telaprevir, un 28% de los pacientes tuvieron respuesta nula al tratamiento previo.

En la Tabla 29 se indican los RR y sus respectivos IC del 95% para la variable RVS. Los valores se determinaron utilizando la calculadora del SIGN. Para boceprevir, se han calculado los RR para las dos comparaciones de grupos experimentales, TGR y BOC44 con respecto al grupo control, dado que la duración del tratamiento descrita en ficha técnica para pacientes *naïve* y pretratados es de 32 semanas de triple terapia, en

pacientes sin cirrosis y de 44 semanas para pacientes cirróticos (3). Para telaprevir se ha calculado el RR a partir de la RVS para los grupos T12PR y control. La duración del tratamiento con telaprevir descrita en ficha técnica es de 12 semanas (4).

Tabla 29. Riesgos relativos (RR) de cada IP frente a biterapia estándar en la RVS en pacientes previamente tratados		
	RR (IC 95%)	
	BOCEPREVIR	TELAPREVIR
% RVS en pacientes con recaída previa	TGR vs. control 2,33 (1,49-3,64)	3,55 (2,30-5,48)
	BOC44 vs. control 2,54 (1,64-3,95)	
% RVS en pacientes con respuesta parcial	TGR vs. control 5,85 (1,48-23,12)	3,99 (1,57-10,16)
	BOC44 vs. control 7,50 (1,92-29,23)	

En la Tabla 30 se indican los RR y sus respectivos IC del 95% calculados mediante el *software* de comparaciones indirectas ajustadas de la CADTH. Se evaluó la RVS en los casos en los que hubo diferencias estadísticamente significativas entre el IP y su respectivo grupo control.

Las comparaciones indirectas se han realizado diferenciando a los pacientes en función de su respuesta a la doble terapia (pacientes recaedores y respondedores parciales). No se han podido realizar comparaciones indirectas según el grado de fibrosis debido a que en el ECA RESPOND-2 se proporcionó la RVS según el grado de fibrosis para todos los pacientes pretratados, sin diferenciar según la respuesta al tratamiento previo y en el ECA REALIZE la RVS se indicó según respuesta a la terapia previa.

Tabla 30. Comparaciones indirectas ajustadas (boceprevir vs. telaprevir)	
Variables	RR (IC 95%)
% RVS pacientes con recaída previa (TGR boceprevir vs. telaprevir)	0,66 (0,35-1,22)
% RVS pacientes con recaída previa (BOC44 vs. telaprevir)	0,72 (0,39-1,33)
% RVS pacientes con respuesta parcial (TGR boceprevir vs. telaprevir)	1,47 (0,28-7,72)
% RVS pacientes con respuesta parcial (BOC44 vs. telaprevir)	1,88 (0,36-9,80)

En relación a RVS, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre boceprevir y telaprevir en el tratamiento de pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC para los pacientes con recaída previa, ni para los pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.

Seguridad

En la Tabla 31 se indican los RR y sus respectivos IC del 95% para las variables de seguridad comunes a boceprevir y telaprevir. Los datos se determinaron utilizando la calculadora del SIGN.

En la Tabla 32 se indican los RR y sus respectivos IC del 95% calculados mediante el *software* de comparaciones indirectas ajustadas de la CADTH. Se evaluaron las variables de seguridad en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cada IP y su respectivo grupo control.

Tabla 31. Riesgos relativos (RR) de cada IP frente a biterapia estándar en efectos adversos de cualquier grado y efectos adversos graves.

	Boceprevir + PR n=1548	PR n=547	RR (IC 95%)	Telaprevir + PR n=1823	PR n=764	RR (IC 95%)
Efectos adversos de cualquier grado, frecuentes						
Anemia (%)	49	29	1,69 (1,47-1,94)	n= 1257 36	n= 493 18	1,96 (1,60-2,39)
Disgeusia (%)	37	15	2,45 (1,98-3,02)	n= 530 12	n= 132 6	2,02 (0,996-4,11)
Rash (%)	16	17	0,97 (0,78-1,20)	n=1257 36	n=493 23	1,58 (1,33-1,89)
Discontinuación del tratamiento por EA (%)	13	12	1,08 (0,84-1,40)	9	4	2,35 (1,59-3,48)
Efectos adversos graves						
Hb < 8,5 g/dl (%)*	n= 1537 7	n= 541 3	2,20 (1,31-3,70)	n= 1257 10	n= 493 3	3,40 (2,01-5,74)
neutropenia grado ≥3 (%)	n= 1537 30	n= 541 17	1,71 (1,40-2,08)	n= 1823 3,4	n= 764 4,1	0,84 (0,55- 1,28)
Trombocitopenia grado ≥3 (%)	n= 1536 3	n= 538 1	3,50 (1,40-8,74)	n= 1823 1	n= 764 0,1	7,54 (1,01-56,41)
Para realizar las comparaciones indirectas, se ha empleado la variable anemia definida como Hb < 8,5g/dl (anemia grado 3 se define como Hb entre 6,5-8 g/dl y de grado 4 Hb < 6,5g/dl)						

Tabla 32. Comparaciones indirectas ajustadas (boceprevir vs. telaprevir)

Variable	RR (IC 95%)
Anemia de cualquier grado	0,86 (0,68 – 1,10)
Hb < 8,5g/dl	0,65 (0,31 - 1,35)

En relación a la anemia de cualquier grado o a la anemia definida como Hb < 8,5 g/dl, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre boceprevir y telaprevir, en el tratamiento de pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC, basándose en comparaciones indirectas ajustadas. Ha de señalarse que las variables de seguridad no fueron variables principales en ninguno de los estudios

y por tanto, los resultados de las comparaciones indirectas en términos de seguridad no son concluyentes.

Conclusiones de eficacia y seguridad

Eficacia de los inhibidores de las proteasas frente al tratamiento estándar en pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC

Pacientes naïve

- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve*.
- Según subgrupos, boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve* con polimorfismo genético IL28B CT y TT y en pacientes sin fibrosis, con fibrosis portal sin septos y fibrosis portal con pocos septos.
- La terapia triple con boceprevir es igual de eficaz en términos de RVS que la terapia estándar en pacientes *naïve* con carga viral plasmática indetectable en la semana 4.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve*.
- Según subgrupos, telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve* independientemente del polimorfismo genético IL28B y aumenta la eficacia en pacientes sin fibrosis, con fibrosis mínima, fibrosis en puentes y fibrosis avanzada.
- El tratamiento estándar es más eficaz en términos de RVS que la terapia triple con telaprevir en pacientes *naïve* con carga viral plasmática indetectable en la semana 4.

Pacientes pretratados

- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes con recaída al tratamiento previo.
- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.
- En el ECA RESPOND-2 no se incluyeron pacientes con respuesta nula al tratamiento previo.
- Según subgrupos, boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes pretratados independientemente del grado de fibrosis y en pacientes con polimorfismo genético IL28B CT.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes adultos con recaída al tratamiento previo.
- Según subgrupos, en pacientes pretratados con recaída, telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS independientemente del polimorfismo genético IL28B y del grado de fibrosis.

- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes con respuesta nula al tratamiento previo.

Seguridad de los inhibidores de las proteasas frente al tratamiento estándar

- Tanto en pacientes *naïve* como en pacientes previamente tratados, boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la incidencia de disgeusia. Además, aumenta la incidencia de anemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o superior.
- Tanto en pacientes *naïve* como en pacientes previamente tratados, telaprevir asociado al tratamiento estándar, aumenta la incidencia de anemia, trombocitopenia, *rash* y prurito de grado 3 o superior.

Evaluación comparada de ambos inhibidores de las proteasas

En base a los análisis de comparaciones indirectas ajustadas:

- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes *naïve*. En el subgrupo de pacientes *naïve* sin fibrosis, fibrosis portal sin septos o con pocos septos, tampoco se observan diferencias en la RVS entre ambos IP.
- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes con recaída tras tratamiento previo.
- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.
- En relación a la anemia de cualquier grado o a pacientes con Hb < 8,5g/dl, no se observan diferencias entre boceprevir y telaprevir, en el tratamiento de pacientes *naïve* y previamente tratados.

PARTE 2: Evaluación de la eficiencia

Objetivos

- Evaluar la eficiencia de cada IP asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar, en pacientes adultos *naïve* y previamente tratados, monoinfectados por el genotipo 1 del VHC.
- Estimar el impacto presupuestario de las terapias con telaprevir o boceprevir para el SSPA.

Metodología

La metodología seguida para la evaluación de la eficiencia se basó en los siguientes ítems:

1. **Revisión de la literatura.** Para la evaluación de la eficiencia económica de los IP en el tratamiento de pacientes con VHC, se realizó una búsqueda en las principales bases de datos de literatura científica y en las páginas web de agencias y organizaciones dedicadas a la evaluación de tecnologías sanitarias. Dado lo novedoso del tema y la previsible escasez de artículos de evaluación económica publicados se consideró incluir cualquier informe de evaluación con contenido económico y cualquier resumen de congresos publicado con datos económicos de los IP en el tratamiento de la enfermedad..
2. **Evaluación crítica** de la documentación aportada por la industria a solicitud de la AETSA. Se revisó la documentación aportada por la industria tras la petición realizada. En caso de documentos no publicados en revistas científicas, los artículos se revisaron y se resumieron las características descriptivas, metodología y resultados.
3. **Análisis económico comparativo** de boceprevir y telaprevir. A partir de los resultados de la evaluación de la eficacia de este informe, se han realizado estimaciones de las ratios de coste por NNT y coste por paciente curado de cada IP asociado a biterapia respecto a la biterapia. El punto de vista de los análisis fue el del sistema de salud. No se consideró el coste de la biterapia, sino únicamente el coste farmacológico de añadir un IP a la biterapia estándar.
4. Estimación del **impacto presupuestario**, para el SSPA, de añadir un IP al tratamiento estándar en los pacientes mono infectados por el genotipo 1 del VHC.

Resultados

1. Revisión de la literatura

La búsqueda efectuada permitió identificar los documentos relacionados a continuación, ordenados en función de su contenido:

- a) Evaluación comparativa:
 - Un artículo publicado en *Annals of Internal Medicine* en 2012 (Liu *et al.*) (14).
- b) Evaluación de boceprevir:
 - Dos evaluaciones del *Scottish Medicine Consortium* (15,16).
 - Una evaluación del *Common Drug Review* de la agencia canadiense CADTH (17).
 - Dos pósteres presentados la 62ª reunión de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (San Francisco 2011 Nov 6-9 de 2011) (18,19).
- c) Evaluación de telaprevir:
 - Dos evaluaciones del *Scottish Medicine Consortium* (20, 21).
 - Una evaluación del *Common Drug Review* de la agencia canadiense de evaluación CADTH (22).
 - Dos pósteres presentados la 62ª reunión de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (San Francisco 2011 Nov 6-9 de 2011) (23,24).

A continuación se presentan las características y resultados más relevantes de cada uno de los documentos considerados.

a) Evaluación comparativa

Liu *et al.* Ann Intern Med. 2012 (14)

Este trabajo analizó la eficiencia de los nuevos IP para el tratamiento del VHC en términos de coste-utilidad, basándose en un modelo de Markov que describía la historia natural de la enfermedad con 14 estados de salud posibles (No VHC, desde F0 hasta F4, historia de fibrosis leve e historia de fibrosis moderada, cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y el estado absorbente muerte) dentro de un árbol de decisión de tres opciones terapéuticas, con un horizonte temporal de la vida del paciente y realizado desde la perspectiva social.

Las opciones de tratamiento que comparó fueron la biterapia estándar (PEG y RBV), con la terapia triple al añadir el IP y con la terapia guiada según genotipo IL-28B (donde los pacientes con genotipo CC recibieron biterapia y los no CC recibieron terapia

triple), siguiendo la historia natural de la enfermedad y la progresión hacia la enfermedad hepática en pacientes *naïve* monoinfectados con genotipo 1 del VHC.

Las cohortes hipotéticas de pacientes se definieron por edad (caso base de 50 años), sexo, raza, genotipo IL-28B (tipo CC y no CC) y estado de fibrosis que se agrupó en fibrosis leve (mezcla de F0-F2 en porcentajes del 30% F0, 41% F1 y 29% F2) y fibrosis grave (mezcla de F2-F4 en porcentajes del 29% F2, 23% F3 y 48% F4). Los autores indicaron que el grado de fibrosis F2 aparecía en los dos grupos de fibrosis debido a la elevada probabilidad de clasificar a un paciente de forma inadecuada con las técnicas no invasivas.

A pesar de la ausencia de ECAs comparativos de los dos IP, se consideró su eficacia similar y, por tanto, el modelo consideró un IP general cuya efectividad es similar mientras que los costes, esquemas de duración de tratamiento y terapia guiada por la respuesta son específicos para cada fármaco.

Los resultados de efectividad se presentaron en medias ponderadas sobre la edad y sexo basadas en los datos NHANES III del estudio de paciente crónicos con VHC (51% hombres de raza blanca, 23% mujeres de raza blanca, 17% hombres de raza negra y 9% de mujeres de raza negra).

Los precios utilizados en el modelo fueron de 1.100 \$ semanales para boceprevir y 4.100 \$ semanales para telaprevir. Dadas las divergencias en la duración y costes de las opciones terapéuticas, se asumió que el coste del curso de tratamiento corto de un IP general sería 26.400 \$ aplicado durante 28 semanas de tratamiento (24 semanas con boceprevir) y para el tratamiento largo de 36 semanas (32 semanas con boceprevir) el coste de tratamiento ascendía a 35.200 \$. Se consideraron también escenarios con el coste de tratamiento de telaprevir (49.200 \$ de 12 semanas de tratamiento). Todos los costes estaban ajustados a dólares norteamericanos de 2010 según el índice de precios de EEUU.

Los resultados más relevantes de este análisis coste-utilidad se presentan en las Tablas 33 y 34.

Tabla 33. Resultados del análisis coste-utilidad para boceprevir. Liu et al.				
Tratamiento		Coste \$ *	AVAC	ICER
Fibrosis leve	Biterapia estándar	160.456	10,97	--
	Terapia guiada IL-28B	177.152	11,24	62.900
	Terapia triple	183.257	11,30	102.600 (70.100*)
Fibrosis avanzada	Biterapia estándar	161.312	8,84	--
	Terapia guiada IL-28B	179.090	9,38	32.800
	Terapia triple	185.447	9,51	51.500 (36.300*)

♣ El coste engloba el coste anual del tratamiento y los efectos adversos, porque la terapia triple puede estar asociada con tasas mayores o mayor gravedad en los eventos adversos.

*La cifra se refiere al comparar biterapia con terapia triple.

Tabla 34. Resultados del análisis coste-utilidad para telaprevir. Liu et al.				
Tratamiento		Coste \$	AVAC	ICER
Fibrosis leve	Biterapia estándar	160.456	10,97	--
	Terapia guiada IL-28B	191.559	11,33	86.800
	Terapia triple	203.285	11,44	102.400(91.000*)
Fibrosis avanzada	Biterapia estándar	161.312	8,87	--
	Terapia guiada IL-28B	193.805	9,56	45.300
	Terapia triple	206.010	9,78	54.100(47.400*)

*La cifra se refiere al comparar biterapia con terapia triple.

Los cálculos de años de vida se basaron en las mejoras en la RVS y las disminuciones del riesgo a lo largo de la vida del paciente de cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular (CHC) y transplante de hígado. Esta información se presenta en las Tablas 35 y 36.

Tabla 35. Resultado efectividad boceprevir. Liu et al.					
Tratamiento		% RVS	% Cirrosis descompensada	% CHC	% Transplantes
Fibrosis leve	Biterapia estándar	38	8,4	4,7	1,5
	Terapia guiada IL-28B	57	5,7	3,2	1,0
	Terapia triple	61	5,1	2,9	0,9
Fibrosis avanzada	Biterapia estándar	32	23,0	13,2	4,6
	Terapia guiada IL-28B	48	17,6	10,1	3,6
	Terapia triple	51	16,5	9,5	3,3

Tabla 36. Resultados efectividad telaprevir. Liu et al.					
Tratamiento		% RVS	% Cirrosis Descompensada	% CHC	% Transplantes
Fibrosis leve	Biterapia estándar	38	8,4	4,7	1,5
	Terapia guiada IL-28B	63	4,9	2,8	0,9
	Terapia triple	70	3,9	2,2	0,7
Fibrosis avanzada	Biterapia estándar	32	23,0	13,2	4,6
	Terapia guiada IL-28B	54	15,9	9,1	3,2
	Terapia triple	60	14,4	8,0	2,8

Con un coste de los IP de 1.100 \$ semanales, con la terapia triple se obtendría un ICER (del inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) de 102.000 \$ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para fibrosis leve y 51.500 \$ por AVAC para fibrosis avanzada comparado con la biterapia estándar. Los autores concluyeron que la terapia triple y la terapia guiada por IL-28B eran eficientes.

Los mejores resultados para pacientes con estados de fibrosis más avanzados son debidos en gran medida a que con los IP se obtienen mayores ganancias en salud

con la triple terapia, con un coste equivalente al resto de pacientes. Los autores afirmaron que la terapia triple aporta relativamente más beneficios por dólar gastado cuando la fibrosis hepática es más avanzada, con ratios coste efectividad incremental (ICER) por debajo de 50.000 \$/AVAC, mientras que en pacientes sin fibrosis la cifras superan los 150.000 \$/AVAC.

Comparando ambos fármacos, según los autores, la efectividad de la terapia triple con telaprevir necesita ser sustancialmente mayor que la obtenida en el ECA ADVANCE para obtener un ICER por debajo del umbral de 50.000 \$ por AVAC aunque esta comparación debe hacerse con cautela por las diferencias en efectos adversos, la incertidumbre sobre la adherencia y la efectividad.

La limitación más importante, declarada por los autores, es la carencia de datos de efectividad comparada a largo plazo de los IP. Es importante señalar también que los resultados son dependientes tanto de los costes de los IP que se utilicen en el modelo como de las tasa de adherencia según los análisis de sensibilidad realizados.

Es necesaria más evidencia sobre la confianza de los valores predictivos del genotipado IL-28B para predecir la respuesta de los pacientes a la terapia estándar.

Los autores afirman también que los resultados están limitados a pacientes mono infectados y deben interpretarse sólo en ese contexto.

El estudio utilizó la perspectiva social, la cual incluyó gastos incurridos por los pacientes en la evolución de la enfermedad (pérdida de productividad) que hacen que, en caso de ser evitados por los IP en mayor medida que con la doble terapia, mejoren el resultado puesto que ahorran mayores costes futuros. Este ahorro no se tendría en consideración en un análisis desde la perspectiva del sistema sanitario con lo cual el coste incremental de la triple terapia frente a la biterapia sería más elevado. Aunque la perspectiva social es más cercana a la realidad y se recomienda en las guías nacionales e internacionales de evaluación económica. Del mismo modo se utilizan tasas de descuento de costes y efectos del 3% anual, de acuerdo con las recomendaciones en evaluación económica.

b) Evaluación de boceprevir

Hasta el momento, este medicamento se ha evaluado por el *Scottish Medicines Consortium* y el *Canadian Drug Expert Committee*, estando prevista la finalización del proceso de evaluación emprendido por el NICE en mayo de 2012.

Treatment naïve patients. SMC No. (723/11) (15)

Informe realizado por el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), publicado en octubre de 2011, que contiene un apartado específico de evidencia comparativa sobre aspectos de eficiencia, sobre la base de la información remitida por el laboratorio. La compañía proporcionó un análisis coste-utilidad que comparó boceprevir en combinación con PEG y RVB frente a la biterapia con PEG y RBV, en pacientes no tratados previamente con infección por genotipo 1 del VHC. Los resultados fueron estimados para pacientes no cirróticos con una fibrosis F0-F3 y para pacientes cirróticos (grado de cirrosis F4) al objeto de reflejar las diferentes pautas de tratamiento.

Para los pacientes no cirróticos, los respondedores tempranos finalizan el

tratamiento con boceprevir tras 24 semanas, mientras los respondedores tardíos continúan en tratamiento con boceprevir 20 semanas más. Los pacientes cirróticos reciben 44 semanas de la triple terapia. Los pacientes con enfermedad detectable a las semanas 12 ó 24 dejan de tratarse.

Se utilizó un modelo de Markov sobre un horizonte temporal del tiempo de vida esperado del paciente. Se dividía en dos partes: la primera tenía una estructura de árbol de decisión que modelaba los resultados para los pacientes durante el tratamiento y fases de seguimiento y la segunda era un modelo de Markov que predecía la historia natural de la enfermedad en aquellos pacientes que no alcanzaban una RVS.

Con base en este modelo, el laboratorio estimó los siguientes resultados:

Tabla 37. Resultados del modelo remitido por el laboratorio. Pacientes <i>naïve</i>. SMC No. (723/11).			
Grupo de paciente	Incremento en costes	Incremento en AVAC	ICER
Pacientes con fibrosis grados F0-F3	8.712 £	0,991	8.800 £ por AVAC
Pacientes cirróticos (grado de fibrosis F4)	17.949 £	1,531	11.722 £ por AVAC

No obstante, se identificaron una serie de limitaciones en el análisis efectuado:

- Había diferencias entre este modelo y el desarrollado por el NICE en cuanto a la consideración de las utilidades del estado con RVS dependiendo de la gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento. En el modelo aportado por la industria se asumió una utilidad constante de 0,82, independientemente de la gravedad al inicio. Al existir más pacientes en el grupo de boceprevir que lograron un estado de RVS, esto podría significar un sesgo a su favor en cuanto a la calidad de vida de los pacientes que lograron una RVS desde una gravedad inicial, moderada o grave, que puede haber sido sobreestimada. Si se utilizan los mismos valores que el NICE, el coste por AVAC asciende a 9.989 £ y 20.921 £ para los grupos F0-F3 y F4, respectivamente.
- Las probabilidades de transición hacia estados más graves de fibrosis y desde cirrosis compensada a carcinoma hepatocelular son más altas que las utilizadas en el modelo de VHC del NICE. Si las ratios de progresión están sobreestimadas, esto podría producir un sesgo en el análisis a favor de boceprevir, al haber más pacientes en el grupo de tratamiento estándar que se mueven a través de la progresión natural de la enfermedad, que avanzarían a estados más graves con mayor rapidez. Análisis complementarios utilizando las probabilidades del modelo NICE modifican los resultados, ascendiendo los costes por AVAC a 14.595 £ y 11.557 £ para los grupos F0-F3 y F4, respectivamente.

La utilización conjunta de las utilidades y las probabilidades de transición del modelo del NICE hacen que la ratio coste efectividad incremental (ICER) sean de 18.225£ y 20.808 £ para ambos grupos respectivamente.

Se pusieron de manifiesto asimismo determinadas áreas de incertidumbre, relativas al horizonte temporal utilizado, las dosis utilizadas en el modelo, que diferían de las utilizadas en el ECA, la duda sobre la comparabilidad de las poblaciones incluidas en los estudios de los que se ha obtenido información sobre la progresión de los pacientes entre los diferentes estadios de la enfermedad. En el análisis del grupo de pacientes con cirrosis debe señalarse también, el pequeño número de pacientes incluidos y que la tasa de respuesta incluye a los grados F3 y F4.

Los autores concluyen que, a pesar de todas estas limitaciones, la justificación económica se consideró demostrada. El comité realizó también un análisis de impacto presupuestario para Escocia con dos escenarios distintos de tratamiento, más conservador o más agresivo, en función del número de pacientes que se incluyen en el programa de tratamiento y estimó que pueden alcanzarse cifras de coste global desde 2,68 millones de libras para tratar a 146 pacientes el primer año, hasta 18,7 millones de libras para tratar a 1.248 pacientes a los cinco años.

Treatment experienced patients. SMC No. (722/11) (16)

La compañía proporcionó un análisis coste-utilidad que comparaba boceprevir en combinación con PEG y RBV frente a PEG y RBV, en pacientes tratados previamente con infección por genotipo 1 del VHC y que habían presentado fracaso del tratamiento. Los resultados fueron estimados para pacientes no cirróticos (F0-F3), para pacientes cirróticos (F4) y respondedores nulos al tratamiento previo, al objeto de reflejar las diferentes pautas de tratamiento.

Los pacientes no cirróticos finalizan el tratamiento con boceprevir tras 32 semanas y continúan con la doble terapia 12 semanas más. Los pacientes cirróticos y no respondedores reciben 44 semanas de la triple terapia. Los pacientes con enfermedad detectable a las semanas 12 ó 24 dejan de tratarse.

Se utilizó un modelo de Markov sobre un horizonte temporal del tiempo de vida esperado del paciente. Se dividía en dos partes: la primera tenía una estructura de árbol de decisión que modelaba los resultados para los pacientes durante el tratamiento y fases de seguimiento y la segunda era un modelo de Markov que predecía la evolución natural de la enfermedad en aquellos pacientes que no obtenían una RVS.

Con base en este modelo, el laboratorio estimó los siguientes resultados:

Tabla 38. Resultados del modelo remitido por el laboratorio. Pacientes pretratados. SMC No. (722/11)			
Pacientes	Incremento en costes	Incremento en AVAC	ICER
Pacientes con fibrosis grados F0-F3	14.787 £	1,923	7.690 £ por AVAC
Pacientes cirróticos (grado de fibrosis F4)	7.460 £	5,46	1.368 £ por AVAC
Respondedores nulos	18.515 £	2,3	8.042 £ por AVAC

No obstante, se identificaron una serie de limitaciones en el análisis efectuado:

- Había diferencias entre este modelo y el desarrollado sobre la historia natural del VHC por el NICE, en cuanto a la consideración de las utilidades del estado con RVS dependiendo de la gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento. En el modelo aportado por la industria se asume una utilidad constante de 0,82, independientemente de la gravedad al inicio. Al existir más pacientes en el grupo de boceprevir que lograron un estado de RVS, esto podría significar un sesgo a su favor en cuanto a la calidad de vida de los pacientes que lograron una RVS desde una gravedad inicial, moderada o grave, que puede haber sido sobreestimada. Si se utilizaran los mismos valores que el NICE propuso, el coste por AVAC ascendería a 8.778 £, 2.437£ y 9.273 £ para los grupos considerados.
- Las probabilidades de transición hacia estados más graves de fibrosis y desde cirrosis compensada a carcinoma hepatocelular son más elevadas que las utilizadas en el modelo de VHC del NICE. Si las ratios de progresión están sobreestimadas, esto podría producir un sesgo en el análisis a favor de boceprevir, al haber más pacientes en el grupo de tratamiento estándar que se mueven a través de la progresión natural de la enfermedad, que avanzarían a estados más graves con mayor rapidez. Análisis complementarios utilizando las probabilidades del modelo NICE modificaron los resultados, ascendiendo los costes por AVAC a 12.838 £, 11.670 £ y 931£ para los tres grupos.

La utilización conjunta de las utilidades y las probabilidades de transición del modelo del NICE hacen que las ICER sean de 15.668 £, 1.683 £ y 14.479 £ para los tres grupos.

Se pusieron de manifiesto, asimismo, determinadas áreas de incertidumbre, relativas al horizonte temporal utilizado, las dosis utilizadas en el modelo, que diferían de las utilizadas en el ensayo, la duda sobre la comparabilidad de las poblaciones incluidas en los estudios de los que se han obtenido información sobre la progresión de los pacientes entre los diferentes estadios de la enfermedad. En el análisis del grupo de pacientes con cirrosis debe señalarse también el pequeño número de pacientes incluidos y que la tasa de respuesta incluye a los grados F3 y F4.

Los autores concluyen que, a pesar de todas estas limitaciones, la justificación económica se consideró demostrada. El comité realizó también un análisis de impacto presupuestario para Escocia con dos escenarios distintos de tratamiento, más conservador o más agresivo, en función del número de pacientes que se incluyen en el programa de tratamiento y estimó que pueden alcanzarse cifras de coste global desde 1,33 millones de libras para tratar a 50 pacientes el primer año, hasta 26,7 millones de libras para tratar a 1.072 pacientes a los cinco años.

Boceprevir, Common Drug Review (CDR), Canadian Drug Expert Committee (17)

Se analizaron dos estudios coste efectividad remitidos por el fabricante, relativos a pacientes *naïve* y pacientes pretratados que utilizaron los datos de eficacia y seguridad de los estudios SPRINT-2 y RESPOND-2 mientras que los datos de calidad de vida fueron recopilados de un estudio canadiense. La información sobre costes se tomó de un

informe de 2007 de la agencia canadiense CADTH. Los resultados mostraron que el coste por AVAC de la terapia triple respecto a la doble ascendió a 36.712 \$ para pacientes *naïve* y 32.143 \$ para pacientes pretratados.

El CDR puso de manifiesto una serie de limitaciones a estos estudios, que muestran una serie de asunciones que sesgan los resultados a favor de boceprevir. Tampoco se consideraron subgrupos de pacientes. Al modificar los parámetros según un modelo de *inputs* más conservador, el coste por AVAC superó los 100.000 \$, especialmente en pacientes con fibrosis leve.

El Comité recomendó su inclusión a un precio menor, en pacientes no coinfectados con VIH y un estadio de fibrosis superior a F1.

A US-based cost-effectiveness analysis of boceprevir-based regimens in previously untreated adult subjects with chronic hepatitis C genotype 1 . Poster. (18)

Desarrollaron un modelo de Markov (datos basados en el estudio SPRINT-2) comparando biterapia estándar con terapia guiada por respuesta y terapia triple con boceprevir con esquema de duración de 48 semanas. Concluyeron que el tratamiento de con boceprevir guiado por respuesta resultó coste efectivo respecto a la biterapia de 48 semanas bajo un umbral de 50.000 \$ por AVAC y la triple terapia de 48 semanas en comparación con la doble terapia de 48 semanas bajo el umbral de 100.000 \$ por AVAC.

Tabla 39. Resultados recogidos en Poster.			
Estrategia de tratamiento	Costes	AVAC	ICER
Biterapia 48 semanas	57.647 \$	14,77	
Boceprevir (TGR)	68.433 \$	15,30	20.367 \$ por AVAC
Boceprevir 48 semanas	93.883 \$	15,30	68.544 \$ por AVAC

Cost-Effectiveness of Boceprevir Use in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype-1 Who Failed Prior Treatment with Peginterferon/Ribavirin. Poster. (19)

Desarrollan un modelo de Markov para pacientes con VHC que fracasaron al tratamiento previo, comparando la biterapia durante 48 semanas, con la terapia guiada por respuesta y el esquema de tratamiento de boceprevir durante 48 semanas. Concluyen que las dos terapias con boceprevir son alternativas coste efectivas en comparación con la doble terapia de 48 semanas en el tratamiento de pacientes previamente tratados con PEG y RBV.

Tabla 40. Resultados recogidos en Poster.			
Estrategia de tratamiento	Costes	AVAC	ICER
Biterapia 48 semanas	51.874 \$	13,12	
Boceprevir (TGR)	77.965 \$	13,79	39.007 \$ por AVAC
Boceprevir 48 semanas	93.802 \$	13,92	52.588 \$ por AVAC

d) Evaluación de telaprevir

El *Scottish Medicines Consortium* está realizando una evaluación completa (*appraisal*) que publicará en mayo de 2012, mientras que el proceso de evaluación emprendido por el NICE finalizará en junio de 2012. El SMC ha publicado dos “advices” con información económica, mientras que la agencia canadiense de evaluación CADTH a través del *Common Drug Review* ha realizado una recomendación final por parte del comité experto (CDEC) sobre telaprevir.

Pacientes naïve

Telaprevir, SMC No. (743/11) (20)

La compañía presentó un modelo de análisis coste-utilidad de 12 semanas de tratamiento con telaprevir, en combinación con PEG y RBV durante 48 semanas, en comparación con la doble terapia durante 48 semanas en pacientes con VHC genotipo 1.

Basado en un modelo de Markov, estimaron un ICER de 14.230 libras por AVAC (11.478 £ con 0,81 AVAC ganados). Esta ratio mejora con una terapia guiada por respuesta, así como con la gravedad del estado de la enfermedad al inicio, (19.000 £/AVAC para un estado de fibrosis leve 12.800 £/AVAC para fibrosis moderada y 10.600 £/AVAC para un paciente cirrótico).

Se concluyó que la terapia era coste efectiva.

El impacto presupuestario para Escocia fue estimado en 53.000 libras esterlinas en el primer año y 10,6 millones en el año 5, siguiendo una terapia guiada por la respuesta y en el caso más favorable de respondedores previos.

Telaprevir. Common drug review (CDR). Canadian Drug Expert Committee. Final recommendation (22)

Las consideraciones económicas del comité para recomendar el uso de telaprevir bajo las condiciones detalladas en el documento (en ellas un precio reducido) se basaron en la información remitida por la industria. En este caso se trataba de un análisis coste utilidad comparando telaprevir añadido a PEG y RBV frente a la biterapia para pacientes con VHC con genotipo 1 incluyendo pacientes *naïve*, respondedores nulos, respondedores parciales y pacientes con recaída al tratamiento previo. La eficacia del modelo en términos de RVS, los datos sobre eventos adversos y la utilidad de los distintos estados de salud se obtuvieron del estudio ADVANCE para el tratamiento de

pacientes *naïve* y del REALIZE para pacientes pretratados, además de otra literatura publicada sobre fases post-tratamiento.

Los resultados en términos de coste por AVAC al comparar la biterapia con la terapia triple con telaprevir fueron de 21.901 \$/AVAC en pacientes *naïve*, 36.255 \$ en pacientes respondedores nulos, de 21.579 \$/AVAC en respondedores parciales y de 1.467 \$ en pacientes que fracasaron al tratamiento previo.

El comité detectó algunas limitaciones en el modelo en cuanto a horizonte temporal, valores de utilidad en los estados de salud, probabilidades de transición entre estados, coste de manejo de VHC y duración del tratamiento que favorecían a telaprevir y a las cuales el modelo era sensible (se alteraban los resultados). Además, los resultados eran variables en función de características de los pacientes como edad y grado de fibrosis. Cuando el comité introdujo en el modelo valores de los parámetros más conservadores, el coste por AVAC estimado para telaprevir se incrementaba superando los 50.000 \$ para el conjunto de la población tratada, excepto para pacientes con fracaso previo donde la ratio coste-utilidad incremental no excedía de 30.000 \$ en la mayoría de los reanálisis llevados a cabo por el CDR.

A las dosis recomendadas, el coste aproximado de telaprevir fue de 34.968 \$ en la terapia de 12 semanas y el tratamiento durante 48 semanas con biterapia fue de 19.800 \$, estando por tanto el coste total entre 45.000 \$ y 55.000 \$.

Pacientes previamente tratados

Telaprevir, SMC No. (742/11) (21)

La compañía presentó un modelo de análisis coste-utilidad de 12 semanas de tratamiento con telaprevir, en combinación con PEG y RBV durante 48 semanas, en comparación con la doble terapia durante 48 semanas en pacientes con VHC genotipo 1. Los resultados se presentaron por subgrupos de pacientes según respuesta a terapia anterior. Basado en un modelo de Markov, estima los siguientes costes:

Tabla 41. Resultados del modelo remitido por el laboratorio. Pacientes pretratados. SMC No. (742/11).

Estrategia de tratamiento	Incremento en costes*	Incremento en AVAC*	ICER*
Todos los pacientes	10.487 £	1,11	9.440 £ por AVAC
Pacientes recidivantes	7.555 £	1,41	5.363 £ por AVAC
Respondedores previos parciales	11.085 £	1,05	10.558 £ por AVAC
Respondedores nulos	15.764 £	0,57	27.725 £ por AVAC
*Respecto a la biterapia			

El coste efectividad resultó más favorable en aquellos pacientes recidivantes, también cuando se aplicó una terapia guiada por la respuesta al tratamiento y según una mayor gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento.

Globalmente, el medicamento en triple terapia es coste efectivo en pacientes previamente tratados.

El impacto presupuestario para Escocia se estimó en 516.000 libras esterlinas en el año 1, siendo 3,9 millones en el año 3 y 488.000 libras en el año 5, siguiendo una terapia guiada por la respuesta y en el caso más favorable de respondedores previos.

The cost-effectiveness of a telaprevir-inclusive regimen as initial therapy for genotype 1 hepatitis C infection in individuals with the CC IL28B polymorphism. Poster. (23)

Abstract presentado al congreso de la *American Association for the Study of Liver Diseases (The Liver Meeting 2011: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 62nd Annual Meeting, Abstract 118, November 7, 2011)*. Expone los resultados de un estudio de modelización que muestra que es probable que telaprevir no sea coste efectivo en primera línea para VHC, en comparación con la terapia combinada de PEG más RBV.

La combinación de PEG y RBV es una estrategia que domina a la basada en telaprevir en el tratamiento de pacientes *naïve*. Esta dominancia está causada por un incremento en los costes sin aumento de efectividad en AVAC.

Se elaboró un modelo de decisión con tres estrategias de tratamiento:

- 48 semanas de tratamiento con biterapia.
- 24 semanas de tratamiento con biterapia en pacientes con respuesta rápida (pacientes con virus detectable a la semana 4 continúan hasta semana 48; no respondedores pasan a tratarse con telaprevir).
- 12 semanas de telaprevir en combinación con 24 ó 48 semanas de biterapia.

Se estimaron los costes totales y los AVACs para cada estrategia y se realizaron distintos análisis de sensibilidad.

Tabla 42. Resultados recogidos en el Poster.			
Estrategia de tratamiento	Costes	AVAC	ICER
PEG + RBV 48 semanas	46.785 \$	19,26	-
PEG + RBV 24 semanas respuesta rápida	54.931 \$	19,38	65.051 \$ por AVAC
Telaprevir + PEG + RBV	68.788 \$	19,34	Dominado

Estos resultados asumieron un coste semanal de telaprevir (según precio actual) de 3.321 \$. Si su coste bajase hasta los 1.433 \$, la terapia triple con telaprevir pasaría a ser la estrategia preferida.

Cost-effectiveness Assessment of Telaprevir Combination Treatment Compared to Pegylated-Interferon + Ribavirin Alone in the Management of Chronic Hepatitis C in Patients Who Failed a Prior Pegylated-Interferon + Ribavirin Treatment.

Presentado en el 62nd Annual Meeting for the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco. CA. USA. November 4-8 2011(24)⁵. Estudio basado en un modelo analítico de decisión con dos fases (tratamiento y post-tratamiento) y para los grupos de pacientes *naïve* y responderos nulos, responderos parciales o con recaída.

Tabla 43. Resultados del modelo: media por paciente de resultados en salud y costes								
Variables de resultado del modelo	Respondedores nulos		Respondedores parciales		Fracaso previo		Pacientes <i>naïve</i>	
	TVR	Biterapia	TVR	Biterapia	TVR	Biterapia	TVR	Biterapia
Resultados Clínicos								
Años Vida	24,5	22,6	26,2	23,6	28,6	24,6	32,6	30,7
AVAC	19,9	17,7	22,0	18,8	24,6	19,8	27,9	25,5
Casos cirrosis	0,392	0,560	0,198	0,468	0,087	0,479	0,154	0,384
Casos cirrosis descompensada	0,238	0,320	0,143	0,266	0,045	0,231	0,061	0,144
Casos CHC	0,242	0,305	0,160	0,256	0,080	0,222	0,069	0,143
Casos de TH	0,046	0,061	0,028	0,050	0,011	0,043	0,012	0,027
Muertes relacionadas con VHC	0,388	0,503	0,244	0,415	0,103	0,360	0,107	0,231
Costes descontados, ICER								
Costes totales directos	133.455\$	102.819\$	116.230\$	92.579\$	81.361\$	93.279\$	83.623\$	68.927\$
Coste incremental por AVAC ganado (triple vs biterapia)	28.603\$	-	15.039\$	-	Dominado	-	13.120\$	-
Notas: CHC: carcinoma hepatocelular. TVR terapia triple con telaprevir PEG y RVB adaptada a cada grupo. TH: Transplante hepático.								

Los resultados muestran que:

- Hay una ganancia significativa en términos de esperanza de vida (1,9 a 4,1 años) y AVACs (2,2 a 4,8) –sin descontar-, en los pacientes que reciben la tripe terapia.
- El modelo estima mayores costes de tratamiento para los pacientes que reciben triple terapia, pero estos costes fueron compensados completamente (para pacientes que habían recaído) o parcialmente (para el resto de grupos), debido a los menores costes asociados al tratamiento del VHC crónica, la enfermedad hepática y sus secuelas.
- La terapia triple con telaprevir domina a la terapia doble para los pacientes que habían sufrido recaídas y fue coste-efectiva en todos los otros

⁵ Recuperado de http://www.natap.org/2011/HCV/112111_04.htm

subgrupos de pacientes, con ICERs bastante por debajo de los 50.000\$ por AVAC (umbral de disposición a pagar habitualmente considerado en Estados Unidos).

Los análisis de sensibilidad mostraron que los resultados eran robustos.

2. Análisis de la documentación aportada por la industria

La documentación remitida por parte de Merck Sharp & Dohme de España S.A. comprendía los siguientes items:

1. *Dossier* de producto: Victrelis® (Boceprevir).
2. Evaluación económica a largo plazo de boceprevir en el tratamiento de la HVC.
3. Análisis económico comparativo de boceprevir vs. telaprevir.
4. Archivo de MS Excel con la información relativa al análisis económico comparativo.

No se recibió información de Janssen-Cilag S.A., que comercializa Incivo® (telaprevir), relativa a aspectos económicos de los IP frente al VHC. A continuación se comentan los principales aspectos de cada uno de los documentos recibidos.

1) Dossier de producto: Victrelis® (boceprevir)

El *dossier* presenta dos apartados relacionados con aspectos económicos, el primero, denominado “Eficiencia del tratamiento de la hepatitis C con Victrelis®”, es un resumen de los resultados de un análisis coste-utilidad a largo plazo que compara el tratamiento con boceprevir frente al tratamiento con PEG más RBV que se describe detalladamente en el documento 2.

El segundo apartado, denominado “Impacto de Victrelis® sobre los recursos del Sistema Sanitario”, destaca de forma muy breve que el uso de boceprevir añadido al tratamiento estándar con PEG y RVB incrementa el coste farmacológico del tratamiento y que el potencial impacto presupuestario depende del número y perfil de los pacientes que lo reciban. Sin embargo, no se aporta ninguna cifra al respecto, estimación del posible número de pacientes a tratar, ni el coste farmacológico que conllevaría su introducción o los costes evitados derivados de los potenciales beneficios clínicos.

2) Evaluación económica a largo plazo de Victrelis® en el tratamiento de la infección por VHC

La evaluación se basa en dos modelos de Markov idénticos aplicados uno a pacientes *naïve* y otro a pacientes previamente tratados y que a la vez tienen dos partes bien diferenciadas, una a corto plazo basada en el tratamiento con boceprevir y evaluación de la RVS y otra a largo plazo simulando la historia natural de la enfermedad y su progresión midiendo la supervivencia y calidad de vida asociada mediante la variable de resultado conjunta AVACs.

El modelo plantea la comparación del tratamiento con boceprevir asociado a

PEG y RBV en esquema de duración fija de 48 semanas o en esquema de terapia basada en respuesta frente a PEG y RBV.

Los modelos se basan en los ensayos SPRINT-2 y RESPOND-2 así como en las recomendaciones de uso específicas recogidas en la ficha técnica de boceprevir.

Entre los parámetros del modelo puede destacarse el uso de un horizonte temporal de toda la vida del paciente que se utiliza, edad hasta 120 años, que podría rebajarse claramente hasta la esperanza de vida al nacer en España que es de 81,95 años según el Instituto Nacional de Estadística para el año 2010.

La tasa de descuento utilizada del 3% es adecuada en nuestro entorno y sigue las recomendaciones de las guías de evaluación económica.

Aparecen detalladas las probabilidades de transición entre estados de salud utilizadas en el modelo, que están basadas en artículos publicados, excepto las probabilidades de recibir un trasplante hepático, que se han adaptado al contexto español utilizando la tasa de trasplantes en España y la prevalencia en España de hepatitis C. Es destacable el hecho de que se presentan y usan las tasas de mortalidad por cualquier causa en función de la edad y sexo del año 2009, obtenidas del Instituto Nacional de Estadística para adaptar los datos al contexto español.

Se ha utilizado un peso corporal medio del paciente de 82 kg para el cálculo de la dosis de PEG y RBV atendiendo, según se indica, al de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes (este valor podría haberse variado en los análisis de sensibilidad univariantes para comprobar en qué medida afectan al cálculo de las ratios coste-efectividad incrementales).

El apartado 2.6 especifica detalladamente las utilidades aplicadas a los estados de salud del modelo y las fuentes de donde se han obtenido, principalmente de dos estudios publicados en la literatura sobre el tratamiento de pacientes con PEG y RBV.

En el apartado tercero, denominado “Resultados y análisis de sensibilidad”, se presentan los resultados desglosados por tipo de paciente (*naïve* no cirrótico, *naïve* cirrótico, *naïve* conjunto, pretratados no cirróticos, pretratados cirróticos, pretratados respondedores nulos y pretratados conjunto). En todos los casos se encuentra que la ratio coste-efectividad incremental está por debajo del umbral de disponibilidad a pagar habitualmente considerado en nuestro entorno (30.000 € por AVAC), excepto en el caso de paciente *naïve* no cirróticos, donde la mejora en AVAC (de 17,01 a 17,20) no parece estar justificada con el incremento de coste de tratamiento (de 23.374 a 48.183€), lo que origina una ratio de 132.439€ por AVAC (más de cuatro veces superior al umbral antes citado).

Sin embargo, no aparecen en ningún apartado del documento los resultados de supervivencia en años de vida ganados (AVG) que han permitido calcular los AVAC que se presentan en este apartado, algo que parece lógico más aún cuando los umbrales de disponibilidad a pagar con frecuencia se refieren a esta unidad de eficacia.

Este apartado contiene asimismo los resultados del análisis de sensibilidad univariante realizado, aunque estos últimos no son comentados a pesar de poder considerarse estables en todos los casos cuando se analizaron los cambios dentro de los IC de las probabilidades de transición y de la utilidad de los mismos, una variación del 10% de los costes de los estados de salud y una variación de la tasa de descuento utilizada entre el 0 y el 6%.

Por todo lo anterior, esta evaluación económica puede considerarse correcta, bien realizada y clara, si bien es de destacar que no se ha realizado una comparación en términos de coste-efectividad, ni coste-utilidad con la alternativa de tratamiento a boceprevir comercializada actualmente, telaprevir, algo que justifica el documento basándose en la no existencia de estudios comparativos de eficacia que evalúen de forma directa ambos tratamientos y que en ausencia de ellos, la comparación indirecta basada en estudios en fase II y III concluye que boceprevir y telaprevir son comparables en términos de eficacia, recaída e interrupción de tratamiento.

3) Análisis económico comparativo Victrelis® (boceprevir) vs. Incivo® (telaprevir)

Este documento recoge un análisis de minimización de costes realizado entre las alternativas de tratamiento con IP, boceprevir y telaprevir, basado en la distinta duración de la terapia según el tipo de paciente asignado para el cálculo del coste farmacológico y en la ausencia de diferencias en términos de eficacia entre ambos fármacos. Para cada perfil de paciente se ha tenido en consideración el coste de las diferentes pautas posológicas recogidas en ficha técnica. El porcentaje de pacientes asignado a cada uno de los tratamientos se obtuvo de los estudios pivotaes para pacientes *naïve* y pretratados.

La comparación utilizada fue el coste del tratamiento completo por paciente calculado con el coste semanal que, a su vez, se basó en el PVL menos el descuento del 7,5%, más un 4% de IVA, para cada una de las opciones comparadas. Los resultados fueron agrupados según el medicamento utilizado.

Tabla 44. Coste del tratamiento completo por paciente según opción de tratamiento		
<i>Naïve</i> Boceprevir	Paciente con carga viral indetectable en semana 8 y 24	21.626 €
	Paciente con carga viral detectable en semana 8 e indetectable en semana 24	30.424 €
	Pacientes cirróticos	39.151 €
<i>Naïve</i> Telaprevir	Paciente con carga viral indetectable en semana 4 y 12	29.175 €
	Paciente con carga viral detectable en semana 4 ó 12 y pacientes cirrótico	32.751 €
Pretratados Boceprevir	Pacientes recaedores y/o respondedores parciales	30.424 €
	Pacientes respondedores nulos y/o cirróticos	39.151 €
Pretratados Telaprevir	Pacientes rededores con carga viral indetectable semana 4 y 12	29.175 €
	Pacientes rededores con carga viral detectable semana 4 ó 12, pacientes respondedores parciales, pacientes respondedores nulos, pacientes cirróticos	32.751 €
PEG + RVB	Pacientes alta respuesta a doble terapia (48 semanas, sin triple terapia)	7.151 €

Dadas las características de la terapia triple, se consideraron las posibilidades de aplicación de las reglas de discontinuación del tratamiento para cada una de las opciones aplicando las reglas de parada. Con ellas se estimó el coste que supone tratar a los pacientes hasta la aplicación de la regla de parada. Los resultados fueron:

Tabla 45. Coste del tratamiento completo por paciente según opción de tratamiento y regla de parada		
Boceprevir	ARN del VHC ≥ 100 UI/ml en la semana 12	7.606 €
	ARN del VHC detectable en la semana 24	18.121 €
Telaprevir	ARN del VHC > 1000 UI/ml en la semana 4	9.129 €
	ARN del VHC > 1000 UI/ml en la semana 12	27.388 €
Fase lead-in	4 semanas PEG y RBV	596 €

Se indica que para el caso de boceprevir se ha considerado el impacto de la fase de inducción de cuatro semanas (lead in) con PEG y RVB que permite identificar a pacientes que por falta de tolerancia no pueden continuar el tratamiento (aproximadamente un 5%) y también a los pacientes con una respuesta elevada a la biterapia (PEG y RBV), que no serán tratados con boceprevir (entre el 5 y 9%).

4) Archivo de MS Excel con la información relativa al análisis económico comparativo

Este archivo recopila los cálculos utilizados que se describen en el documento anteriormente comentado de análisis de minimización de costes. Según las opciones de tratamiento descritas anteriormente, se calcula, para cada tipo de pacientes (*naïve*, recidivantes, respondedor parcial y respondedor nulo) el coste medio de la triple terapia.

3. Análisis económico comparativo de boceprevir y telaprevir basado en la información de eficacia y seguridad del presente informe

El objetivo del presente análisis es comparar el coste del tratamiento farmacológico de los dos IP, boceprevir y telaprevir, autorizados en el tratamiento de la Hepatitis C en pacientes mono infectados con genotipo 1.

No se han localizado ECAs que evalúen de forma directa la eficacia y seguridad de boceprevir frente a telaprevir. En ausencia de estos estudios se han realizado comparaciones indirectas ajustadas. Se ha concluido que no se observan diferencias en términos de respuesta viral sostenida (RVS) entre boceprevir y telaprevir para pacientes *naïve*, pacientes con recaída y con respuesta parcial al tratamiento previo (ver apartado comparaciones indirectas, páginas 63-65). La RVS es la variable principal de los estudios y se correlaciona con la tasa de curación, aumento de la supervivencia y reducción de las complicaciones asociadas a enfermedad hepática (13).

La evaluación económica de ambos fármacos se ha realizado sobre la variable de eficacia RVS. Se compara el coste del tratamiento medio del IP para cada tipo de paciente. No se han considerado los costes de la terapia estándar (PEG y RBV).

Para cada perfil de paciente se ha tenido en cuenta el coste de las diferentes pautas posológicas recogidas en la ficha técnica, que varían en función de la respuesta del paciente a la triple terapia, de su respuesta previa al tratamiento con PEG y RBV y de su grado de deterioro hepático. El porcentaje de pacientes asignados a cada uno de dichos regímenes de tratamiento se ha obtenido de los ensayos clínicos pivotaes de cada fármaco asociado a terapia estándar frente a terapia estándar.

Boceprevir:

- Pacientes *naïve*: estudio SPRINT-2 (Poordad *et al.* 2011) (9).
- Pacientes pretratados (recaedores y respondedores parciales): estudio RESPOND-2 (Bacon *et al.* 2011) (1).

Telaprevir:

- Pacientes *naïve*: estudio ADVANCE (Jacobson *et al.* 2011) (11).
- Pacientes pretratados (recaedores, respondedores parciales y respondedores nulos): estudio REALIZE (Zeuzem *et al.* 2011) (12).

Además, se ha considerado en el análisis el porcentaje de pacientes que no superan las reglas de parada con ambos fármacos y el coste que llevaría asociado. Las reglas de parada recogidas en sus fichas técnicas establecen la interrupción del tratamiento en pacientes con una pobre respuesta, evitando toxicidad innecesaria en pacientes que muy probablemente no obtendrán un éxito terapéutico y limitando la aparición de resistencias.

Estimación del coste de tratamiento semanal

Tabla 46. Datos básicos de costes de telaprevir y boceprevir							
Medicamento	PVL	Deducción del 7,5%	Descuento comercial	IVA (+4%)	Contenido del envase	Dosis diaria	Coste semanal
TELAPREVIR	8.870 €	8.205 €	8.205 €	8.533 €	168	6	2.133 €
BOCEPREVIR	3.024 €	2.797 €	2.797 €	2.909 €	336	12	727 €

En los pacientes cirróticos y en aquellos con ausencia total de respuesta la duración recomendada del tratamiento es 48 semanas: 4 semanas de biterapia estándar, seguidas de 44 semanas de tratamiento triple con boceprevir. La duración del tratamiento triple no debe ser inferior a 36 semanas. En el caso de que el paciente no pueda tolerar el tratamiento, se considerará proseguir con 12 semanas de biterapia durante las 12 semanas finales, en lugar de la triple terapia (3).

En lo que respecta a telaprevir, en adultos previamente no tratados y pacientes en recaída tras tratamiento previo el tratamiento con telaprevir se debe iniciar en combinación con PEG y RBV y administrarse durante 12 semanas. Los pacientes con ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12 deben recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento solo con PEG y RBV hasta una duración total del tratamiento de 24 semanas. Los pacientes con carga viral plasmática detectable en las semanas 4 o 12 deben recibir otras 36 semanas adicionales de tratamiento sólo con PEG y RBV hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas. En todos los pacientes con cirrosis con independencia de los niveles de ARN viral en las semanas 4 o 12 se recomiendan 36 semanas adicionales de tratamiento con PEG y RBV hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (4).

Tabla 47. Duración de la terapia con boceprevir utilizando TGR en pacientes sin cirrosis (3).			
Población	Resultados de ARN-VHC		Acción
	En la semana de tratamiento 8	En la semana de tratamiento 24	
Pacientes que no han recibido tratamiento previamente	Indetectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 28 semanas</i> 1. Administrar PEG y RBV durante 4 semanas, y a continuación 2. Continuar con los tres medicamentos (PEG y RBV [PR] + boceprevir) hasta la finalización del tratamiento en la semana de tratamiento 28 (ST 28)
	detectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 48 semanas ‡</i> 1. administrar PEG y RBV durante 4 semanas y posteriormente, 2. continuar con los tres medicamentos (PR + boceprevir) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación 3. Administrar PEG y RBV hasta la finalización del tratamiento en la ST 48.
Pacientes que han fracasado al tratamiento previo	Indetectable	Indetectable	
	Detectable	Indetectable	
<p>*Pautas para la interrupción del tratamiento</p> <p>Si el paciente tiene un ARN del VHC mayor o igual a 100 UI/ml en la ST 12, suspender la pauta de los tres medicamentos.</p> <p>Si el paciente tiene un ARN del VHC detectable confirmado en la ST 24, suspender la pauta de los tres medicamentos.</p> <p>‡ Esta pauta ha sido solo experimentada en los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo y eran respondedores tardíos.</p>			

En adultos previamente tratados con respuesta parcial o respuesta nula al tratamiento previo, el tratamiento con telaprevir se debe iniciar en combinación con PEG y RBV y administrarse durante 12 semanas, seguido de tratamiento con PEG y RBV hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (4).

Coste por NNT y coste por paciente curado

Se ha calculado el coste por NNT. La RVS indicada para telaprevir es la del grupo de tratamiento T12PR que se corresponde con la posología de ficha técnica. La RVS indicada para boceprevir es el promedio de la RVS de los grupos de tratamiento guiado por la respuesta y tratamiento fijo de 44 semanas.

Además, se ha calculado el coste por paciente curado, a partir del coste medio del inhibidor de la proteasa utilizado.

Tabla 48. Coste por NNT y coste por paciente curado. Pacientes <i>naïve</i>				
	NNT^α (IC 95%)	Coste incremental de triple terapia respecto a biterapia (€)	Coste por NNT	Coste por paciente curado con terapia triple (€/paciente)*
Boceprevir	4 (4-5)	18.263	73.052	28.097
Telaprevir	4 (3-5)	25.235	100.940	33.647

^α número de pacientes que es necesario tratar para lograr una RVS en un paciente, calculado a partir de una RVS de 65% vs. 38% para boceprevir vs. biterapia y 75% vs. 44% para telaprevir frente a la biterapia.
* Coste calculado considerando la RVS de triple terapia, es decir, que de 100 pacientes tratados con boceprevir 65 consiguen RVS y de 100 pacientes tratados con telaprevir 75 pacientes logran RVS.

Tabla 49. Coste por NNT y coste por paciente curado. Pacientes pretratados recidivantes				
	NNT^α (IC 95%)	Coste incremental de triple terapia respecto a biterapia (€)	Coste por NNT	Coste por paciente curado con terapia triple (€/paciente)*
Boceprevir	3 (2-4)	20.075	60.225	27.882
Telaprevir	2 (2-3)	25.600	51.200	30.843

^α número de pacientes que es necesario tratar para lograr una RVS en un paciente, calculado a partir de una RVS de 72% vs. 30% para boceprevir vs. biterapia y 83% vs. 24% para telaprevir frente a la biterapia.
* Coste calculado considerando la RVS de triple terapia vs. biterapia, es decir, que de 100 pacientes tratados con boceprevir 72 consiguen RVS y de 100 pacientes tratados con telaprevir 83 pacientes logran RVS.

Tabla 50. Coste por NNT y coste por paciente curado. Pacientes pretratados respondedores parciales				
	NNT^α (IC 95%)	Coste incremental de triple terapia respecto a biterapia (€)	Coste por NNT	Coste por paciente curado con terapia triple (€/paciente)*
Boceprevir	3 (2-4)	20.075	60.225	43.641
Telaprevir	3 (2-4)	25.235	75.705	42.771

^α número de pacientes que es necesario tratar para lograr una RVS en un paciente, calculado a partir de una RVS de 46% vs. 7% para boceprevir vs. biterapia y 59% vs. 15% para telaprevir frente a la biterapia.
* Coste calculado considerando la RVS de triple terapia, es decir, que de 100 pacientes tratados con boceprevir 46 consiguen RVS y de 100 pacientes tratados con telaprevir 59 pacientes logran RVS.

Tabla 51. Coste por NNT y coste por paciente curado. Pacientes pretratados respondedores nulos				
	NNT^α (IC 95%)	Coste incremental de triple terapia respecto a biterapia (€)	Coste por NNT	Coste por paciente curado con terapia triple (€/paciente)*
Telaprevir	5 (3-10)	25.235	126.175	87.017

En el ECA de boceprevir no se incluyeron pacientes con respuesta nula al tratamiento anterior.
^α número de pacientes que es necesario tratar para lograr una RVS en un paciente, calculado a partir de una RVS de 29% vs. 5% para telaprevir frente a la biterapia.
* Coste calculado considerando la RVS de triple terapia con telaprevir, es decir, que de 100 pacientes tratados con boceprevir 29 consiguen RVS.

4. Impacto presupuestario para el SSPA

Para calcular el impacto presupuestario para el SSPA de la utilización de un IP en pacientes mono infectados por el VHC, se estimó en primer lugar el número de pacientes susceptibles de recibir tratamiento. No se han localizado datos publicados de pacientes mono infectados con VHC que reciben tratamiento en Andalucía. Por tanto, para determinar los pacientes candidatos a recibir tratamiento con un inhibidor de la proteasa se ha realizado una estimación a partir de los datos de pacientes mono infectados que iniciaron el tratamiento para VHC en 2010 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Un total de 112 pacientes iniciaron tratamiento con biterapia durante el periodo considerado. En la provincia de Sevilla, el número de pacientes que iniciaron tratamiento para VHC sería de 222. La estimación de pacientes que iniciaron tratamiento en Andalucía sería de 961 pacientes, asumiendo como factor de conversión la fracción que supone la población de Sevilla respecto a Andalucía (23%, datos según el Instituto Nacional de Estadística).

Por otra parte, de los 961 pacientes, 672 presentan genotipo 1 (el 70% de los pacientes) (25). En pacientes *naïve*, la respuesta a la biterapia es del 50% (1). Se asume que de los 672 pacientes, el 50% de los pacientes serían previamente tratados (336) y 50% serían *naïve* (336 pacientes). De los pacientes *naïve*, un 8% tendría respuesta viral rápida, por lo que estos pacientes serían candidatos a recibir biterapia (27 pacientes) (9). Los 309 pacientes restantes serían candidatos a recibir un IP asociado a biterapia.

De los pacientes pretratados, se asume que el 75% recibirían tratamiento con un IP cada año (252 pacientes). En la estimación de pacientes a tratar en 2012 se ha supuesto que se incluirían los pacientes pretratados de los últimos 5 años considerando la misma cifra de pacientes en cada año (1261 pacientes).

Basándose en los datos anteriores y asumiendo que todos los pacientes independientemente del grado de fibrosis fueran tratados, 309 pacientes *naïve* y 1261 pacientes previamente tratados serían candidatos a tratamiento con IP en Andalucía.

Se ha considerado el coste medio del IP por paciente teniendo en cuenta las diferentes pautas posológicas de las fichas técnicas y los pacientes que superan las reglas de parada en los estudios pivotaes, tanto para el tratamiento de pacientes *naïve* como pretratados.

El coste medio considerado si todos los pacientes *naïve* fueran tratados con telaprevir fue de 25.235€ y para pacientes pretratados que recibieran telaprevir fue de 25.600€. El coste medio considerado si todos los pacientes *naïve* recibieran tratamiento con boceprevir fue de 18.263€ y para pacientes pretratados que recibieran boceprevir fue de 20.075€ (Tablas 48-51). Los costes medios se han estimado a partir de los datos de coste semanal y el número de semanas de tratamiento de cada opción terapéutica.

Por tanto, para el año 2012, el coste de añadir un IP al tratamiento estándar sería aproximadamente de 39.600.000 € con telaprevir y de 31.000.000 € con boceprevir.

Si sólo se consideran candidatos a tratamiento con un IP a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis (F3 y F4) recibirían tratamiento el 36,5% de los pacientes (26) Por tanto, de los 1.570 pacientes candidatos a tratamiento en el año 2012, 573 pacientes serían tratados con un IP.

El impacto presupuestario de añadir un IP al tratamiento estándar sólo en los pacientes con fibrosis F3 y F4 sería aproximadamente de 14.460.000 € con telaprevir y de 11.300.000 € con boceprevir.

Se ha utilizado como referencia la cifra de gasto real en farmacia hospitalaria del Servicio Andaluz de Salud para 2008 (Cámara de Cuentas de Andalucía) que ascendió a 570,58 millones de euros (cifra actualizada a diciembre de 2011) (27). Para tratar a 1.570 pacientes, bajo los supuestos anteriores y considerando el coste medio por paciente, la incorporación del tratamiento con un IP supondría un incremento en el gasto en farmacia hospitalaria del 6,94% en la opción telaprevir y del 5,43% con boceprevir. Para tratar a los 573 pacientes con fibrosis F3 y F4, la incorporación del tratamiento con un IP supondría un incremento en el gasto en farmacia hospitalaria del 2,53% con telaprevir y del 1,98% con boceprevir.

Conclusiones de eficiencia

No se han localizado estudios que comparen ambas terapias de forma directa. El artículo de Liu *et al.* presentó resultados en términos de coste-utilidad comparados basados en modelos a largo plazo que utilizan fuentes de eficacia distintas para cada IP y así se reconoce en las limitaciones del trabajo, que concluye que con el uso del IP de menor coste en pacientes con fibrosis avanzada, la terapia puede considerarse coste-efectiva.

Los informes sobre boceprevir del SMC señalan que se trata de un medicamento coste efectivo, al igual que los resúmenes de congresos comentados, tanto para pacientes *naïve* como pretratados. La agencia canadiense CADTH señala que el coste puede superar los 100.000 \$ por AVAC, especialmente en pacientes con un grado de fibrosis leve, por lo que recomienda su inclusión a un precio menor, en pacientes no coinfectados y en un estadio de fibrosis superior a F1.

Sobre telaprevir, con la excepción de un resumen presentado a un congreso, el resto de publicaciones muestran que se trata de un medicamento coste efectivo, si bien se pone de manifiesto la mejora de los ICER según una mayor gravedad del estado inicial del paciente y aplicando una terapia guiada por respuesta.

La información aportada por la industria sólo permite concluir que, en los casos comparados, la terapia con boceprevir tiene un coste menor que con telaprevir.

El análisis económico comparativo de boceprevir y telaprevir basado en la información de eficacia y seguridad del presente informe permite identificar el medicamento con el coste por NNT más favorable:

- Boceprevir en pacientes *naïve*.
- Telaprevir en pacientes pretratados recidivantes.
- Boceprevir en pacientes pretratados respondedores parciales.

La estimación del impacto presupuestario para el SSPA muestra que, para el año 2012, el coste de añadir un IP al tratamiento estándar sería aproximadamente de 39.600.000 € con telaprevir y de 31.000.000 € con boceprevir (un incremento del 6,94% y del 5,43% del gasto total en Farmacia, respectivamente). Si sólo se consideran candidatos a tratamiento con un IP a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis (F3 y F4), el coste sería aproximadamente de 14.460.000 € con telaprevir y de 11.300.000 € con boceprevir (un incremento del 2,53% y del 1,98% del gasto total en Farmacia, respectivamente).

Referencias

1. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeumen S, *et al.* Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17.
2. European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. Assessment report [Internet]. London: EMA. 19/03/2012 [Consultado 20.06.2012]. Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0002 URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/65INKY9Xf>
3. European Medicines Agency (EMA). Victrelis boceprevir. ANEXO I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. London: EMA. 21/03/2012 [Consultado 20.06.2012]. Victrelis -EMA/H/C/002332 -II/0004. URL http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/65IIHqz8m>
4. European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. ANEXO I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. London: EMA. 19/03/2012 [Consultado 20.06.2012]. Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0002 URL http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/65IMtazqw>
5. Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>. [citado 28 oct 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buEb9m6J>.
6. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk calculator [Internet]. Edinburgh: SIGN. [citado 24 nov 2010] URL: <http://www.sign.ac.uk/methodology/risk.xls>.
8. Indirect Treatment Comparison Software Application. Canadian Agency for Drugs and Technologies. Disponible en: <http://www.cadth.ca/index.php/en/itc-user-guide>. [citado 23 nov 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uSAoH30R>.
9. Poordad F, McCone J, Bacon B, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, *et al.* Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206.
10. European Medicines Agency (EMA). Victrelis boceprevir. Assessment report [Internet]. London: EMA. 21/03/2012 [Consultado 20.06.2012]. Victrelis --EMA/H/C/002332 -II/0004. URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf [citado 8 feb 2012]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/65INBghqh>

11. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, *et al.* Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* .2011;364:2405-16.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawtitz E, Diago M, Robers S, *et al.* Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28.
13. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reiche 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: 677-84.
14. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New Protease Inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2012; 156:279-90.
15. Scottish Medicines Consortium. Boceprevir 200 mg capsule (Victrelis®). [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium. 09 September 2011 [Consultado 20.06.2012]. URL http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf
16. Scottish Medicines Consortium. Boceprevir 200 mg capsule (Victrelis®). [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium. 09 September 2011 [Consultado 20.06.2012]. URL http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. CDEC Final recommendation. Boceprevir [Internet]. Ottawa: CADTH. 24.10.2011 [Consultado 20.06.2012]. URL http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Victrelis_Oct-26-11.pdf.18.
18. Ferrante SA, Chhatwal J, Elbasha E, Dasbach EJ, El Khoury C, Poordad F, *et al.* Cost-Effectiveness of Boceprevir-Based Regimens in Previously Untreated Adult Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1. Paper presented at: 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2011 Nov 6-9; San Francisco, EE.UU.
19. Chhatwal J, Ferrante SA, Dasbach EJ, El Khoury A, Bacon B, Burroughs M, *et al.* Cost-Effectiveness of Boceprevir Use in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype-1 Who Failed Prior Treatment with Peginterferon / Ribavirin. Paper presented at: 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2011 Nov 6-9; San Francisco, EEUU.
20. Scottish Medicines Consortium. Telaprevir 375 mg film-coated tablets (Incivo®) [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium. 04 November 2011 [Consultado 20.06.2012]. URL http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
21. Scottish Medicines Consortium. Telaprevir 375 mg film-coated tablets (Incivo®) [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium. 04 November 2011 [Consultado 20.06.2012]. URL http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. CDEC Final recommendation. Telaprevir [Internet]. Ottawa: CADTH. 15.02.2012

[Consultado 20.06.2012]. URL [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete Incivek Feb-17-12_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete%20Incivek%20Feb-17-12_e.pdf).

23. Gellad ZF, Naggie S, Reed SD, Clark PJ, Thompson AJ, Schulman KA, et al. The cost-effectiveness of a telaprevir-inclusive regimen as initial therapy for genotype 1 hepatitis C infection in individuals with the CC IL28B polymorphism. Paper presented at: 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2011 Nov 6-9; San Francisco, EE.UU.

24. Deniz B, Brogan AJ, Millar JD, Talbird SE, Thompson JR. Cost-effectiveness Assessment of Telaprevir Combination Treatment Compared to Pegylated-Interferon + Ribavirin Alone in the Management of Chronic Hepatitis C in Patients Who Failed a Prior Pegylated-Interferon + Ribavirin Treatment. Paper presented at: 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2011 Nov 6-9; San Francisco, EE.UU.

25. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin*. 2006;127:113-7.

26. Serra MA, Rodríguez F, Del Olmo JA, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Hepat*. 2003;10:183-8.

27. Cámara de Cuentas de Andalucía. Seguimiento de recomendaciones incluidas en el Informe de fiscalización del gasto farmacéutico en los Hospitales del SAS 2002 [Internet]. Sevilla: Cámara de Cuentas de Andalucía. Julio 2010 [citado 14 jul 2011]. URL: <http://www.ccuentas.es/files/reports/complete/1332155977-co-01-2009-def.pdf>. Archivado por WebCite® en : <http://www.webcitation.org/60AHanCZu>.

Anexo 1

Calidad de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia y seguridad

	SPRINT-2	ADVANCE	RESPOND-2	P05685AM2	REALIZE
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.	Sí	No sé	Sí	No sé*	Sí
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.	No	No	No	No	No
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.	Sí	Sí	No	**	No
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.	Sí	Sí	Sí	**	Sí
* En el artículo se indica que es aleatorizado pero no especifica el método de aleatorización. ** información no disponible en la discusión científica de la EMA					

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41007 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 921 581 / Fax +34 955 923 572

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

