

# Boceprevir en el tratamiento de la hepatitis C

## Informe de la Comisión de Farmacia

### HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

#### 1.- Identificación del fármaco:

**Nombre Comercial:** Victrelis®  
**Presentaciones:** E/336 caps duras  
**Laboratorio:** MSD  
**Precio adquisición:** Victrelis 200mg E/336 PVL+IVA=3144,96 €  
**Grupo Terapéutico:** Antivirales de acción directa. Código ATC: J05AE

#### 2.- Solicitud:

Dra. Barrera Baena. FEA Digestivo. Fecha solicitud: 27 diciembre 2011.

#### 3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

##### 3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

El actual tratamiento estándar del VHC está basado en la combinación de interferón pegilado alfa (IFN-peg  $\alpha$ ), y ribavirina (RBV). El esquema de 48 semanas de duración consigue la erradicación de la infección en aproximadamente el 45% de los pacientes infectados con VHC (genotipo 1) que no habían sido tratados previamente (pacientes *naïve*). Del importante número de pacientes que no alcanzan RVS, aproximadamente la mitad son pacientes no respondedores y la otra mitad son pacientes recaedores o recidivantes. El re-tratamiento con IFN-peg y RBV en pacientes no respondedores o recaedores ofrece muy pocas posibilidades de curación (RVS entre 4%-23%), por lo que en los pacientes que no han alcanzado RVS después de un ciclo completo de IFN-peg y RBV, el re-tratamiento no está recomendado por la falta de eficacia de las alternativas actualmente disponibles.

La eficacia de Boceprevir como tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (genotipo 1) fue evaluada en aproximadamente 1.500 pacientes adultos en los ensayos clínicos de fase III. Tanto en los estudios SPRINT-2 (pacientes que no habían recibido tratamiento previamente) y RESPOND-2 (pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo), la adición de Boceprevir a peginterferón alfa-2b y ribavirina aumentó significativamente las tasas de RVS en comparación con peginterferón alfa-2b y ribavirina (63%, 66% vs. 38%) en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

En pacientes que habían fracasado a la terapia previa, la adición de Boceprevir a peginterferón alfa-2b y ribavirina aumentó significativamente la tasa de respuesta viral sostenida en comparación con peginterferón alfa-2b y ribavirina (59%, 66% vs. 21%). La eficacia y seguridad de Boceprevir cuando se añadía a la terapia con peginterferón alfa-2a y ribavirina, se estudió en aquellos pacientes que previamente habían fracasado al tratamiento en otro estudio de fase III. Los resultados demostraron que la terapia triple con boceprevir resultó en un incremento significativo de las tasas de RVS (64% vs. 21%,  $p < 0.0001$ ), indicando que la actividad de boceprevir es independiente del peginterferón utilizado.

El uso de Boceprevir se fundamenta en la individualización del tratamiento de la HCC, focalizando su uso en aquellos pacientes con una mayor probabilidad de obtener un beneficio terapéutico. Para ello, Boceprevir ofrecen al clínico una serie de herramientas que permiten adaptar el tratamiento de cada paciente a sus características individuales:

- Fase de inducción o lead in, cuyos principales beneficios clínicos son:
  - Permite obtener una evaluación a tiempo real de la respuesta al tratamiento con IFN-peg y RBV, que a su vez puede ser utilizada como un factor predictor de la respuesta al final del tratamiento.
  - Permite identificar a aquellos pacientes que, por falta de tolerancia, no pueden continuar el tratamiento con IFN-peg y RBV, incluso antes de iniciar el tratamiento con Boceprevir. De este modo, se minimiza la carga de toxicidad del tratamiento en estos pacientes y la aparición de posibles resistencias.
  - Permite reducir la carga viral antes de iniciar el tratamiento con Boceprevir y con ello, el riesgo de desarrollar variantes resistentes a los inhibidores de la proteasa.
- Tratamiento de Boceprevir en esquema de terapia guiada por la respuesta (TGR)
  - Permite la adaptación de la duración del tratamiento a las necesidades de eficacia del paciente (24, 32 o 44 semanas)
  - Es posible dada su buena tolerabilidad (que permite tratamiento prolongados) y alta eficacia (que permite acortar el tratamiento).

- Reglas de discontinuación temprana (o futility rules) de la triple terapia en función de la respuesta viral al tratamiento en las semanas 12 y 24, que va a permitir identificar a aquellos pacientes con una pobre respuesta al tratamiento, evitando así una carga de toxicidad innecesaria en pacientes que muy probablemente no obtendrán un éxito terapéutico y la aparición de resistencias al tratamiento.

En resumen, Boceprevir presenta unos resultados de eficacia que mejoran notablemente las posibilidades de tratamiento de la hepatitis C, con herramientas de manejo de los pacientes que aseguran su eficiencia. Tanto la fase de inducción inicial como el esquema de TGR y las reglas de parada integradas en el patrón de manejo de Boceprevir, permiten un uso responsable, seguro y focalizado del tratamiento, de manera que el coste del tratamiento se concentra en pacientes que finalmente lograrán una curación. Sus resultados y estas herramientas de trabajo se aplican al tratamiento de pacientes naive, no respondedores, recaedores, cirróticos

### 3.2.-Resumen del informe

Boceprevir es un inhibidor de la proteasa del VHC que junto a Ribavirina e IFN-peg mejora de forma importante los resultados del tratamiento en la hepatitis C. Sus principales efectos adversos son anemia, disgeusia, neutropenia y plaquetopenia y conlleva un coste elevado, si bien posee opciones de manejo del tratamiento que pueden optimizar su empleo.

Según los resultados de los ensayos clínicos de las distintas situaciones clínicas de pacientes, y teniendo en cuenta los análisis de subgrupos y los elementos que actúan como predictores de respuesta descritos, consideramos un fármaco de elevado interés para el tratamiento de la hepatitis C, pero dado también el impacto económico que supone es necesario aprobar la inclusión de boceprevir en la Guía Farmacoterapéutica del HURS de acuerdo a un protocolo o algoritmo de decisión que esté en relación a las recomendaciones de consenso de grupos de trabajo de la Consejería o del Ministerio.

## 4.- Farmacología

### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

AEMyPS (27/07/2011): Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1, en combinación con peg-interferón alfa y RBV en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada no tratados previamente o en los que ha fracasado la terapia previa.

### Mecanismo de acción.

Boceprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC. Boceprevir se une mediante un enlace covalente, sin embargo de tipo reversible, al sitio activo de la serin-proteasa NS3/4A a través de un grupo funcional alfa-cetoamida para inhibir la replicación viral en las células huésped infectadas por el VHC

### Posología

Boceprevir debe ser administrado en combinación con peg-interferón alfa y RBV. La dosis recomendada de boceprevir es de 800 mg por vía oral tres veces al día con alimentos (una comida o un refrigerio ligero) durante 24-48 semanas según controles de carga viral. La dosis máxima diaria es de 2.400 mg. La administración sin alimentos podría estar asociada con una pérdida neta de la eficacia.

Si el paciente olvida tomar una dosis y quedan menos de 2 horas para la toma de la siguiente dosis, la dosis olvidada se debe omitir. Si el paciente olvida tomar una dosis y quedan 2 o más horas antes de la siguiente dosis, el paciente debe tomar la dosis que olvidó y reanudar el programa de dosificación normal.

### Farmacocinética.

Absorción: Boceprevir fue absorbido tras la administración oral con una mediana de Tmax de 2 horas. El estado estacionario del AUC, Cmax y Cmin aumentó menos de lo proporcional a la dosis y las exposiciones individuales se superponen sustancialmente a 800 mg y 1.200 mg, lo que sugiere que la absorción disminuye en dosis más altas. La acumulación es mínima y el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza después de aproximadamente un día de tratamiento completo. Debe administrarse con alimentos. La falta de alimentos, puede afectar a

la absorción del fármaco hasta un 60% de la dosis total diaria en comparación con una administración con las comidas. La biodisponibilidad de boceprevir es independiente del tipo de comida (por ejemplo, alto contenido de grasa o de bajo en grasa) así como del momento cuando debe hacerse la toma del fármaco (antes de comer, durante una comida, o inmediatamente después de la comida).

**Distribución:** Boceprevir tiene un volumen aparente de distribución de aproximadamente 772 l en el estado estacionario. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 75% después de una dosis única de 800 mg.

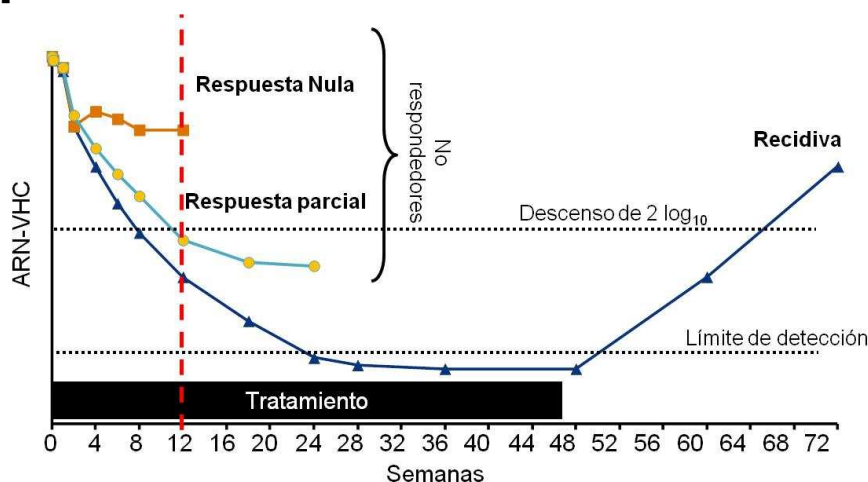
**Metabolismo:** Los estudios in vitro indican que boceprevir se metaboliza principalmente a través de la vía de reducción de cetonas. Boceprevir también sufre, en menor medida, el metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4/5.

**Eliminación:** La  $t_{1/2}$  es de aproximadamente 3,4 horas y el aclaramiento corporal total de aproximadamente 161 l/h. Los datos indican que boceprevir se elimina principalmente por el hígado.

## 5.- Evaluación de la eficacia

Los pacientes tratados en los ensayos clínicos de los dos fármacos evaluados se pueden clasificar en dos grupos en función de si han recibido un tratamiento: a) pacientes sin tratamiento previo (naive) y b) pacientes previamente tratados. Adicionalmente, los previamente tratados se clasifican en función de la respuesta al tratamiento previo recibido:

- **Pacientes con recaída:** al concluir el tratamiento presenta carga viral indetectable, pero vuelve a ser detectable el ARN del VHC durante el seguimiento.
- **Pacientes con respuesta parcial:** se logra reducir la carga viral al menos en 2  $\log_{10}$  tras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, en la semana 24 aún presenta carga viral detectable.
- **Pacientes con respuesta nula:** no se logra reducir la carga viral al menos en 2  $\log_{10}$  tras 12 semanas de tratamiento.



### 5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en la indicación solicitada:

**Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13): 1195-206**  
**Nº de pacientes:** 1.099 pacientes aleatorizados.

**-Diseño:** Fase III, internacional, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado. Debido a la marcada diferencia en las tasas de respuesta virológica sostenida entre pacientes de raza negra y no negra, se analizaron por grupos separados. Los pacientes incluidos en cada grupo fueron asignados al azar, en una proporción 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento, después de la estratificación sobre la base del nivel del ARN del VHC ( $\leq 400.000$  vs  $> 400.000$  UI/ml) y VHC de genotipo 1 subtipo (1a vs 1b). Los pacientes en los que el VHC no podía ser subtipado, fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento dentro de su estrato de ARN del VHC.

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Peg-interferón alfa-2b se administró por vía sc en dosis de 1,5 mcg/ kg peso corporal una vez por semana y la dosis de RBV oral se calculó en base al peso del paciente, con una dosis total de 600 a 1400 mg por día divididas en mañana y tarde. El tratamiento con boceprevir consistió en la administración por vía oral de 800 mg tres veces al día. La pauta de placebo se corresponde a boceprevir. Todos los pacientes recibieron peg-interferón alfa-2b y RBV durante un periodo previo de 4 semanas.

**Grupo control 1:** peg-interferón alfa-2b y RBV más placebo durante 44 semanas tras el periodo previo.

**Grupo de tratamiento 2:** peg-interferón alfa-2b y RBV más boceprevir un total de 24 semanas después del período previo. Si los niveles de ARN del VHC eran indetectables desde la semana 8 hasta la semana 24, el tratamiento se considera completo, pero si los niveles de ARN del VHC se detectaron en cualquier visita desde la semana 8 pero sin incluir la semana 24, el peg-interferón y RBV, se continuó, y el placebo se administró desde la semana 28 hasta la semana 48.

**Grupo de tratamiento 3:** peg-interferón alfa-2b y RBV más boceprevir durante 44 semanas después del período previo.

Todos los pacientes fueron seguidos hasta la semana 72.

**-Criterios de inclusión:** No haber tenido ningún tratamiento previo para la infección por el VHC, edad  $\geq$  18 años, peso de 40 a 125 kg, infección crónica por VHC de genotipo 1, y niveles plasmáticos de VHC ARN  $\geq$  10.000 UI/ml.

**-Criterios de exclusión:** Enfermedad hepática de otra causa, cirrosis descompensada, insuficiencia renal, VIH o hepatitis B, embarazo, lactancia materna y cáncer.

**-Pérdidas:** 2 pacientes no llegaron a tomar ningún tipo de tratamiento tras la aleatorización y no fueron incluidos en ningún tipo de análisis. 49 pacientes suspendieron el tratamiento durante el período previo y no llegaron a tomar boceprevir o placebo.

**-Tipo de análisis:** ITT / ITTm.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat 2 N (368 pac)	Trat 3 N (366 pac)	Trat control N (363 pac)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
<b>Resultado principal</b> -% Pacientes con respuesta virológica sostenida, definida como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la finalización del tratamiento	63%	66%	38%	-Grupo 2 vs Grupo control 25% (18 a 32)  - Grupo 3 vs Grupo control 28% (21 a 35)	<0.001  <0.001	4 (3 a 5)  4 (3 a 5)
<b>Resultados secundarios de interés</b> -% Pacientes con respuesta al final del tratamiento, definida como un nivel indetectable de ARN-VHC en el momento en que el tratamiento de estudio se suspendió. El final de la terapia era la real (no asignado) al final del tratamiento.  -% Pacientes con tasa de recaída, definida como la proporción de pacientes con un nivel detectable de ARN del VHC al final del período de seguimiento.	71%	76%	53%	-Grupo 2 vs Grupo control 18% (11 a 25)  - Grupo 3 vs Grupo control 23% (16 a 30)	<0.001	5 (4 a 9)  4 (3 a 6)
<b>Resultados por subgrupos</b>  -Resultado principal en cohorte de raza negra  -Resultado principal en cohorte de raza no negra	42%	53%	23%	-Grupo 2 vs Grupo control 13% (5 a 20)  - Grupo 3 vs Grupo control 13% (6 a 20)  Grupo 2 vs Grupo control 19% (2 a 37)  - Grupo 3 vs Grupo control 30% (12 a 47)  -Grupo 2 vs Grupo control 27% (19 a 34)  - Grupo 3 vs Grupo control 28% (21 a 36)	<0.001  <0.001  0.04  0.004  <0.001  <0.001	8 (5 a 18)  8 (5 a 16)  5 (3 a 63)  3 (2 a 8)  4 (3 a 5)  4 (3 a 5)

### Tabla 2. Resultados de eficacia:

**Referencia:** Bacon B et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *NEJM* 2011;364:1207-17. Estudio RESPOND-2.

### Breve descripción

**-Nº de pacientes:** 403 pacientes aleatorizados.

**-Diseño:** Fase III, internacional, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado. Los pacientes fueron asignados al azar, en una proporción de 1:2:2 con la estratificación de acuerdo con la respuesta anterior al tratamiento (respuesta o con recaída) y sub-genotipo VHC (1a ó 1b).

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Peg-interferón alfa-2b vía sc en dosis de 1,5 mcg/ kg peso corporal una vez por semana y la dosis de RBV oral se calculó en base al peso del paciente con una dosis total de 600 a 1400 mg por día divididas en mañana y tarde. El tratamiento con boceprevir consistió en la administración vía oral de 800 mg tres veces al día. La pauta de placebo se corresponde a boceprevir. Todos los pacientes recibieron peg-interferón alfa-2b y RBV durante un período previo de 4 semanas.

**Grupo control 1:** peg-interferón alfa-2b y RBV más placebo durante 44 semanas tras el periodo previo.

**Grupo de tratamiento 2:** Peg-interferón alfa 2-b y RBV más boceprevir un total de 32 semanas después del periodo previo. Si los niveles de ARN del VHC era indetectables en la semana 8 y en la 12, continuaron el tratamiento hasta la semana 36, pero si los niveles de ARN eran indetectables en la semana 8 pero detectables en la 12, recibieron peg-interferón, RBV y placebo durante 12 semanas más.

**Grupo de tratamiento 3:** peg-interferón alfa-2b y RBV más boceprevir durante 44 semanas después del período previo.

Todos los pacientes fueron seguidos hasta la semana 72.

**-Criterios de inclusión:** Capacidad de respuesta demostrada a interferón (duración mínima del tratamiento de 12 semanas). Se definieron, tanto pacientes que tengan una falta de respuesta (una disminución en el nivel de ARN-VHC de al menos 2 log<sub>10</sub> UI/ml en la semana 12 pero con un nivel detectable de ARN-VHC durante el período de tratamiento), como pacientes con recurrencia (nivel de ARN-VHC indetectable al final del tratamiento, sin el logro posterior de la RVS, es decir, con un nivel detectable de ARN-VHC durante el período de seguimiento).

**-Criterios de exclusión:** Infección por VIH o hepatitis B, cualquier causa de enfermedad hepática clínicamente significativa, enfermedad hepática descompensada, diabetes mellitus no controlada, trastorno psiquiátrico severo y abuso de sustancias activas.

**-Pérdidas:** No hubo.

**-Tipo de análisis:** ITT / ITTm.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat 2 N (162 pac)	Trat 3 N (161 pac)	Trat control N (80 pac)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
<b>Resultado principal</b>						
-% Pacientes con respuesta virológica sostenida, definida como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la finalización del tratamiento	59%	66%	21%	-Grupo 2 vs Grupo control 38% (26 a 49)	<0.001	3 (2 a 4)
				- Grupo 3 vs Grupo control 45% (34 a 57)	<0.001	2 (2 a 3)
<b>Resultados secundarios de interés</b>						
-% Pacientes con respuesta virológica sostenida, definida como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la finalización del tratamiento (ITTm)	61%	67%	22%	- Grupo 2 vs Grupo control 39% (27 a 51)	<0.001	3 (2 a 4)
				- Grupo 3 vs Grupo control 45% (34 a 57)	<0.001	2 (2 a 3)
<b>Resultados por subgrupos</b>						
- % Pacientes con recaídas que alcanzan RVS	69%	75%	29%	- Grupo 2 vs Grupo control 39% (24 a 55)		-
				- Grupo 3 vs Grupo control 45% (30 a 60)	n.d.	-
- % Pacientes sin respuesta previa que alcanzan RVS	40%	52%	7%	- Grupo 2 vs Grupo control 33% (18 a 49)	n.d.	-
				- Grupo 3 vs Grupo control 45% (29 a 61)	n.d.	-
- % Pacientes con pobre respuesta a interferón que alcanzan RVS	33%	34%	0%	- Grupo 2 vs Grupo control 33% (19 a 46)	n.d.	-
				- Grupo 3 vs Grupo control 34% (20 a 48)	n.d.	-
- %Pacientes con buena respuesta a interferón que alcanzan RVS	73%	79%	25%	- Grupo 2 vs Grupo control 47% (34 a 61)	n.d.	-
				- Grupo 3 vs Grupo control 54% (41 a 66)	n.d.	-

n.d. = no disponible el valor de p

## Análisis de subgrupos

### **Eficacia en función de la respuesta a peginterferón/ribavirina tras la fase de lead in**

La respuesta o sensibilidad al tratamiento con peginterferón-ribavirina supone un factor condicionante o predictor de la RVS. En el grupo de pacientes naïve se observó que la respuesta en semana 4 (definida como un descenso de al menos 1 logaritmo de la carga viral) fue predictiva de la RVS: tasas del 79-81% en los grupos tratados con boceprevir, comparado con el 51% del grupo con terapia estándar ( $p < 0,001$ ).

Cuando se alcanzaba Respuesta Viral Rápida (RVR) (negativización de la carga viral en la semana 4), la tasa de RVS alcanzó el 89-90% en los pacientes tratados con boceprevir y el 97% en pacientes tratados con la terapia estándar (no significativo,  $p = 0,56$ ). En estos pacientes no sería necesario ser tratados con Boceprevir.

En los pacientes que no lograron al menos un descenso de 1 logaritmo de la carga viral en la semana 4 (respondedores pobres a interferón), el tratamiento de combinación con boceprevir obtenía tasas de RVS de 28-38% frente al 4% de los pacientes tratados con terapia estándar ( $p < 0,001$ ).

Al igual que en el paciente naïve, la respuesta a interferón también fue predictiva y condicionante de RVS en los pacientes previamente tratados, de manera que en los pacientes respondedores a interferón en la semana 4 tratados con boceprevir, se obtuvieron tasas de RVS del 73-79% comparado con el 25% en los pacientes tratados con la terapia estándar.

Debido a los criterios de selección del estudio, no se incluyeron respondedores nulos históricos en el RESPOND-2, sin embargo, los pacientes con pobre respuesta en semana 4 serían representativos de dicho grupo. En estos pacientes el tratamiento de combinación con boceprevir logró tasas de RVS de 33-34% frente al 0% de los pacientes tratados con terapia estándar.

### **Eficacia en función del esquema de tratamiento (terapia guiada por respuesta (TGR))**

En la población de pacientes naïve, se observó que la adición de Boceprevir al tratamiento estándar incrementaba de forma significativa (casi tres veces más) la posibilidad de alcanzar la indetectabilidad de la carga viral en la semana 8 de tratamiento (lo que calificaba a los pacientes como respondedores rápidos). El 57% de los pacientes del grupo Boceprevir TGR y el 56% de los pacientes del grupo Boceprevir 48 tenían indetectable el ARN del VHC en la semana 8 de tratamiento, frente a sólo el 17% de los pacientes del grupo control. La respuesta a la semana 8 de tratamiento está íntimamente relacionada con el logro de curación de la enfermedad (RVS), de manera que las tasas de RVS obtenidas por los grupos de tratamiento con Boceprevir oscilaron entre un 96,3% en pacientes respondedores rápidos (ARN del VHC indetectable en la semana 8) y un 66,2-75,3% en respondedores lentos (ARN del VHC detectable en semana 8).

En la población de pacientes previamente tratados, la adición de Boceprevir al tratamiento estándar incrementó de forma significativa la posibilidad de alcanzar la indetectabilidad del ARN del VHC en la semana 8 de tratamiento, apuntando la posibilidad de acortamiento de terapia en los respondedores rápidos. El 44% de los pacientes del grupo Boceprevir TGR y el 45% de los pacientes del grupo Boceprevir 48 tenían indetectable el ARN del VHC en la semana 8 de tratamiento, frente a solo el 9% de los pacientes del grupo control. Es decir, la adición de Boceprevir consiguió que casi seis veces más pacientes alcanzasen la indetectabilidad de la carga viral en la semana 8 de tratamiento frente al tratamiento estándar. Al igual que sucede en los pacientes naïve, la respuesta en la semana 8 de tratamiento está íntimamente relacionada con la RVS, de manera que las tasas de RVS obtenidas por los grupos de tratamiento con Boceprevir oscilan entre un 88,7-97,3% en respondedores rápidos (ARN del VHC indetectable en la semana 8) y un 80-72,5% en respondedores lentos (ARN del VHC detectable en semana 8).

RVS en pacientes naïve y previamente tratados, en función de la respuesta a Boceprevir durante el tratamiento

	RVS Boceprevir TGR (%)	RVS Boceprevir 48 (%)
--	------------------------	-----------------------

<b>Naïve</b>		
<b>Respondedor rápido</b>	96,3	96,3
<b>Respondedor lento</b>	66,2	75,3
<b>Previamente tratado</b>		
<b>Respondedor rápido</b>	88,7	97,3
<b>Respondedor lento</b>	80	72,5

### **-Eficacia de boceprevir en función del grado de enfermedad hepática (cirrosis)**

La enfermedad hepática y más concretamente el estado de cirrosis es otro factor que condiciona la respuesta al tratamiento. En pacientes naïve la adición de boceprevir incrementó numéricamente las tasas de RVS respecto al tratamiento estándar (41%-52% vs 38%) en pacientes cirróticos, mientras que en los pacientes previamente tratados las tasas de RVS en los brazos de boceprevir alcanzaron valores de entre 44%-68% frente al 13% en el control. Sin embargo, hay que poner de manifiesto que el limitado número de pacientes con cirrosis incluido en los ensayos obliga a interpretar con precaución sus resultados.

Cabe destacar que el manejo clínico de este tipo de pacientes es especialmente complicado debido a sus anomalías hematológicas, por lo que la decisión de tratar con boceprevir más allá de las 32 semanas debe adaptarse a la tolerabilidad del paciente.

### **6.- Evaluación de la seguridad**

En el estudio SPRINT-2, los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, náusea, dolor de cabeza y disgeusia. Los más graves fueron anemia, neutropenia grado III-IV y trombocitopenia grado III. En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos.

**Referencia:** Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. NEJM 2011; 364(13):1195-206. Estudio SPRINT-2.

#### **Resultados de seguridad**

<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Trat 2 N (368)</b>	<b>Trat 3 N (366)</b>	<b>Trat control N (363)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
-Anemia	49%	49%	29%	- Grupo 2 vs Grupo control 20% (13 a 27)	<0.001	5 (4 a 8)
				- Grupo 3 vs Grupo control 20% (12 a 26)	<0.001	5 (4 a 8)
-Disgeusia	37%	43%	18%	- Grupo 2 vs Grupo control 19% (13 a 26)	<0.001	5 (4 a 8)
				- Grupo 3 vs Grupo control 25% (19 a 31)	<0.001	4 (3 a 5)
-Neutropenia grado III	24%	25%	14%	- Grupo 2 vs Grupo control 10% (4 a 16)	<0.001	10 (6 a 23)
				- Grupo 3 vs Grupo control 11% (5 a 17)	<0.001	9 (6 a 19)
-Trombocitopenia grado III	1%	3%	4%	- Grupo 2 vs Grupo control 2% (-0.5 a 4)		-
						-

				- Grupo 3 vs Grupo control 3% (-0.1 a 4)	<0.001	
					<i>n.s.</i>	
					<i>n.s.</i>	

En el estudio RESPOND-2, los efectos adversos más frecuentes fueron síntomas de tipo gripal, disgeusia, rash cutáneo y piel seca. El más grave fue la presencia de anemia, con valores plasmáticos de hemoglobina entre 6.5-9.5 g/dl. En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos.

**Referencia** Bacon B et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. NEJM 2011;364:1207-17. Estudio RESPOND-2.

#### Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat 2 N (162)	Trat 3 N (161)	Trat control N (80)	RAR (IC 95%)	p	NNH o NND (IC 95%)
-Anemia	43%	46%	20%	- Grupo 2 vs Grupo control 23% (12 a 35)	<0.001	4 (3 a 9)
				- Grupo 3 vs Grupo control 26% (14 a 38)	<0.001	4 (3 a 7)
-Disgeusia	43%	45%	11%	- Grupo 2 vs Grupo control 32% (21 a 42)	<0.001	3 (2 a 5)
				- Grupo 3 vs Grupo control 34% (23 a 44)	<0.001	3 (2 a 4)
-Piel Seca	21%	22%	8%	- Grupo 2 vs Grupo control 13% (5 a 22)	<0.001	7 (5 a 20)
				- Grupo 3 vs Grupo control 14% (6 a 23)	0.009	7 (4 a 16)
-Rash cutáneo	17%	14%	5%	- Grupo 2 vs Grupo control 12% (4 a 19)		9 (5 a 24)
				- Grupo 3 vs Grupo control 9% (2 a 16)	0.004	12 (6 a 67)
					0.01	
					0.05	

## 7.- Evaluación del coste

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

Medicamento				
	Ribavirina	Peginterferon	Boceprevir	Telaprevir
Precio unitario (PVL+IVA-7,5% RDL)	*--	115,10 €**	8,66 €	50,79 €
Posología	800-1200 mg /dia	1 iny/semanal	800 mg (4 cáps)/8h durante 24-48 sem en función de los valores de la carga viral	750 mg (2 comp)/8h durante 12 semanas
Coste mensual	--	460.40 €	2.909,08 €	8.533,32 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	--	--	--	--
* Se asume descuento 100% en el precio de la RBV genérica				
**Incluye descuentos comerciales aplicados actualmente.				

## 7.2.-Impacto económico

Resumimos el informe aportado por el solicitante:

Prevalencia: En año 2010: revisados un total de 90 pacientes con diagnóstico de Hepatitis

Incidencia: En el año 2010: alrededor de 45-50 pacientes nuevos

El coste de tratamiento de la tabla anterior considera que el paciente completa el total del tratamiento. Sin embargo, si multiplicamos el número de pacientes a tratar por dichos costes podríamos sobreestimar el coste total dado que, de acuerdo a que su uso se fundamenta en la individualización del tratamiento, habrá un porcentaje de pacientes que no inicia o debe discontinuar la triple terapia:

- pacientes que por falta de tolerancia no pueden continuar el tratamiento con IFN-peg y RBV durante el periodo de cuatro semanas de lead in previo al comienzo del tratamiento con Boceprevir (aproximadamente un 5%). El coste de un paciente que discontinúa el tratamiento durante la fase de lead in alcanzaría un máximo 1.060 € y no implica coste alguno de tratamiento con Boceprevir al haber recibido únicamente IFN-peg y RBV.
- pacientes con elevada respuesta a IFN-peg y RBV tras el periodo de cuatro semanas de lead in (como por ejemplo, los pacientes naïve con carga viral indetectable en semana 4). Estos pacientes (estimados entre un 5% y un 9% de los pacientes de las distintas ramas del estudio SPRINT-2) presentarían una respuesta tan elevada al tratamiento con IFN-peg y RBV que podrían no obtener del tratamiento con Boceprevir una mejora en cuanto a su expectativa de curación, por lo que tampoco serían tratados con triple terapia
- aquellos pacientes con una pobre respuesta al tratamiento que deben discontinuar el tratamiento de acuerdo a las reglas de parada de semanas 12 y 24 debido a la baja probabilidad de alcanzar una RVS. En el estudio SPRINT-2 ese porcentaje fue del 8% (vs 22% del grupo control) y en el estudio RESPOND-2 del 22% (vs 61% del grupo control). El coste por paciente que discontinúa el tratamiento en la semana 12 supone únicamente el 36% del coste total de un paciente naïve que completase el tratamiento, el 25% de un paciente pre-tratado (recaedor o con respuesta parcial previa a IFN-peg más RBV) y el 20% de un paciente cirrótico o respondedor nulo.

En los estudios pivotaes entre el 60%-65% de los pacientes completaron el tratamiento con Boceprevir.

Ahorros potenciales que pudieran derivarse de la introducción del nuevo fármaco:

La gran trascendencia de la erradicación del VHC deriva de sus efectos sobre el hígado del paciente, y de las múltiples y graves complicaciones que la infección crónica produce. Por

tanto, aunque el objetivo inmediato del tratamiento con Boceprevir es la eliminación del patógeno, su objetivo último es la prevención de las muchas y graves consecuencias que la persistencia de la infección tiene, tales como la aparición de cirrosis hepática, su descompensación y las patologías asociadas a la misma, el carcinoma hepatocelular o incluso la muerte del paciente.

Se ha estimado sobre la base de las poblaciones de los estudios fase III que, a lo largo de toda la vida de los pacientes, Boceprevir puede reducir el número de complicaciones relacionadas con la HCC (cirrosis descompensadas, trasplantes hepáticos, carcinomas hepatocelulares y muertes por causa hepática) entre un 38-46% en pacientes naïve, y entre un 48-59% en pacientes pre-tratados.

En España, el coste anual de los estadios clínicos asociados a la HCC o a su progresión oscilan entre 387€ para un paciente con cirrosis, 6.046€ para uno con CHC y 123.727€ para el trasplante hepático, por lo que Boceprevir como consecuencia del impacto de su elevada eficacia sobre la futura aparición de complicaciones hepáticas, ofrece una clara oportunidad de evitar costes futuros

Estimación a largo plazo de la reducción en eventos (IC 95%) derivada de la adición de Victrelis® en pacientes naïve (SPRINT-2) por 10.000 pacientes tratados.

Complicación	Victrelis® TGR vs Tto estándar	Victrelis® PR48 vs Tto estándar
<b>Cirrosis descompensada</b>	992 (633,1455)	1.209 (798,1618)
<b>CHC</b>	533 (339,781)	650 (428,869)
<b>Trasplante hepático</b>	98 (62,143)	119 (78,159)
<b>Muerte relacionada con enf. hepática</b>	1.231 (786,1.804)	1.500 (992,2.008)

Victrelis® TGR: boceprevir en esquema de terapia guiada por la respuesta; Victrelis® PR48: boceprevir con IFN-peg y RBV en esquema de duración fija de 48 semanas; Tto estándar: IFN-peg y RBV en esquema de duración fija de 48 semanas.

Estimación a largo plazo de la reducción en eventos (IC 95%) derivada de la adición de Victrelis® en pacientes previamente tratados (RESPOND-2) por 1.000 pacientes tratados.

Complicación	Victrelis® TGR vs Tto estándar	Victrelis® PR48 vs Tto estándar
<b>Cirrosis compensada</b>	203 (190,215)	249 (237,261)
<b>Cirrosis descompensada</b>	103 (93,114)	127 (117,137)
<b>CHC</b>	65 (56,73)	79 (71,87)
<b>Trasplante hepático</b>	14 (10,18)	17 (13,21)
<b>Muerte relacionada con enf. hepática</b>	109 (98,119)	134 (124,144)

Victrelis® TGR: boceprevir en esquema de terapia guiada por la respuesta; Victrelis® PR48: boceprevir con IFN-peg y RBV en esquema de duración fija de 48 semanas; Tto estándar: IFN-peg y RBV en esquema de duración fija de 48 semanas.

Esta mejora tiene un notable impacto sobre otros pacientes de enfermedades hepáticas, al reducir considerablemente la necesidad de realizar trasplantes hepáticos por causa de la HCC, y permitir destinar los escasos órganos disponibles a otros pacientes que podrían recibir un trasplante.

## 8.- Área de conclusiones

Boceprevir es un inhibidor de la proteasa del VHC que junto a Ribavirina e IFN-peg mejora de forma importante los resultados del tratamiento en la hepatitis C. Sus principales efectos adversos son anemia, disgeusia, neutropenia y plaquetopenia y conlleva un coste elevado, si bien posee opciones de manejo del tratamiento que pueden optimizar su empleo.

Según los resultados de los ensayos clínicos de las distintas situaciones clínicas de pacientes, y teniendo en cuenta los análisis de subgrupos y los elementos que actúan como predictores de respuesta descritos, se propone aprobar la inclusión de boceprevir en la Guía

Farmacoterapéutica del HURS de acuerdo a un protocolo o algoritmo de decisión que podría ser:

Pacientes naive con CV indetectable tras 4 semanas de lead in. Mantener tratamiento doble (PegIFN+Rib).

Pacientes naive con descenso CV > 1 log tras fase lead in: Iniciar triple terapia durante 24-32 semanas

Pacientes naive con descenso CV < 1log tras fase lead in: Individualizar. En caso de tratamiento, 32 semanas de triple terapia y 12 semanas de PR.

Paciente pretratado (respondedor-recaedor): 4 semanas PR+ 32 semanas triple terapia+/- 12 sem PR, según respuesta

Paciente cirrótico/respondedor nulo: PR 4 semanas+ Triple terapia 44 sem.

## 9.- Bibliografía

1- Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1195-206.

2- Bacon BR et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1207-17.

3- Kwo PY et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 705-16.

4- Susser S et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2009; 50(6):1709-18.

5- Flint M et al. Selection and characterization of hepatitis C virus replicons dually resistant to the polymerase and protease inhibitors HCV-796 and boceprevir (SCH 503034). *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2): 401-11.

6- Gottwein JM et al. Differential Efficacy of Protease Inhibitors Against HCV Genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A Protease Recombinant Viruses. *Gastroenterology* 2011; 141(3): 1067- 79.

7- Asselah T. A sprint to increase response to HCV treatment: Expectancies but caution. *J Hepatol* 2011.[doi:10.1016/j.jhep.2011.06.011].

8- Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011; 53(5): 1742-51. doi: 10.1002/hep.24262.

9- Vermehren J et al. New HCV therapies on the horizon. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(2): 122-34. [doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03430.x.].

10- Oral boceprevir in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1 infection (NPC Rapid Review). Disponible en URL; <http://www.npc.nhs.uk/rapidreview> [consultado el 30-08-2011].

11- European Medicines Agency. European Public Assessment Reports (EPARs). Victrelis. *boceprevir*. Ref. Doc. EMEA/H/C/002332. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/> [consultado el 30-08-2011].

12- Boceprevir (Drugdex® Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Disponible en URL: <http://www.thomsonhc.com> [consultado el 30-08-2011].

13- Boceprevir for hepatitis C virus. APC/DTC Briefing Document, august 2011. Disponible en URL: <http://www.nelm.nhs.uk/> [consultado el 30-08-2011].

14- Background Material for Boceprevir Advisory Committee Division of Antiviral Products (DAVP) (April 27, 2011). Disponible en URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/ucm252341.pdf>. [consultado el 30-08-2011].

15- Foote BC et al. Boceprevir: A Protease Inhibitor for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2011; 45. doi 10.1345/aph.1P744.

16- Boceprevir. *Drugs R D* 2010; 10 (3): 203-210.

17- Grupo de Expertos Hepatitis C Crónica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Criterios y recomendaciones para el acceso precoz al tratamiento con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC). Julio 2011. Disponible en URL: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criteriosRecomenda\\_virusHepatitis\\_C.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criteriosRecomenda_virusHepatitis_C.pdf). [consultado el 26-08-2011].