

NUEVOS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA. BOCEPREVIR (VICTRELIS®) Y TELAPREVIR (INCIVO®)

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

En este informe se valora la eficacia, la seguridad y el coste de Victrelis® e Incivo® en el tratamiento de la hepatitis C crónica, y se establecen recomendaciones para su financiación por el Servicio Canario de la Salud. Estas recomendaciones están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa del documento y con los laboratorios implicados que han aportado documentación y han presentado alegaciones a versiones previas del informe definitivo.

Fecha de solicitud del informe: 2 de diciembre de 2011

Fecha de primera versión del informe: 20 de marzo de 2012

Fecha de segunda versión del informe: 20 de mayo de 2012

Fecha de informe definitivo: 5 de junio de 2012

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores del informe: Lidia García Pérez, Pedro Serrano Aguilar

Colaboradores: Iván Castilla Rodríguez, Leticia Cuéllar Pompa, Renata Linertová, Pilar Pinilla Domínguez, Jeanette Pérez Ramos, María del Mar Trujillo Martín, Cristina Valcárcel Nazco

RESUMEN EJECUTIVO

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa de tipo infecciosa más común de enfermedad hepática crónica, siendo el VHC de genotipo 1 el predominante. La hepatitis C es un problema de salud pública de gran impacto que puede derivar en cirrosis, trasplante, carcinoma hepatocelular y muerte. No obstante, es una enfermedad curable que debe ser tratada para evitar estos problemas graves de salud y el coste que conllevan para el sistema sanitario.

La terapia estándar actual consiste en la combinación de peginterferón y ribavirina. Con esta terapia se alcanzan tasas de curación inferiores al 50%.

Recientemente han sido aprobados dos inhibidores de la proteasa del VHC, boceprevir (Victrelis®, MSD) y telaprevir (Incivo®, Janssen-Cilag), que deben ser administrados en combinación con peginterferón y ribavirina, y que aumentan las tasas de curación.

Existen 4 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo principales de buena calidad metodológica: dos por cada medicamento y dos por cada tipo de paciente, según se trate de pacientes naïve (no tratados previamente) o pacientes pretratados (pacientes ya tratados y que no fueron curados o recayeron).

La principal medida de resultado fue la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) definida como ausencia de carga viral 24 semanas después de terminado el tratamiento. En los artículos no se menciona la medición de la calidad de vida relacionada con la salud.

En los 4 estudios se demostró la eficacia de la terapia triple frente a la terapia estándar (grupo control) en términos de tasa de pacientes con RVS.

En pacientes naïve que tomaron boceprevir se obtuvieron tasas de RVS de 67-68% frente a 40% en grupo control según el análisis por intención de tratar modificado (pacientes que recibieron al menos una dosis de boceprevir o placebo); 63-66% y 38% respectivamente según el análisis de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento (ribavirina o peginterferón).

En pacientes pretratados que tomaron boceprevir se obtuvieron tasas de RVS de 59% y 66% (dependiendo del régimen) frente a 21% en grupo control. En el análisis de subgrupos definidos según la respuesta al tratamiento previo, la triple terapia también fue más eficaz que la terapia estándar: 69-75% en pacientes con recaída, 40-52% en pacientes con respuesta parcial, frente a 29% y 7% en el grupo control respectivo (datos de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento).

En pacientes naïve que tomaron telaprevir se obtuvieron tasas de RVS de 75-69% frente a 44% en grupo control (72-79% y 46% respectivamente según ficha técnica).

En pacientes pretratados que tomaron telaprevir se obtuvieron tasas de RVS de 64-66% frente a 17% en grupo control. En el análisis de subgrupos definidos según la respuesta al tratamiento previo, la triple terapia también fue más eficaz que la terapia estándar: 84-88% en pacientes con recaída, 56-61% en pacientes con respuesta parcial y 31-33% en respondedores nulos, frente a 22%, 15% y 5% en el grupo control respectivo (datos según ficha técnica).

El tamaño muestral necesario para encontrar diferencias estadísticamente significativas para los distintos estadios de la enfermedad o condición del paciente ante tratamientos previos no fue a priori estimado (salvo en el estudio REALIZE, telaprevir en pacientes pretratados), por lo que el análisis de subgrupos debe interpretarse con cautela. En el estudio REALIZE se estimaron y alcanzaron tamaños muestrales según fueran pacientes respondedores o no respondedores al tratamiento estándar previo.

En el ensayo RESPOND-2 (boceprevir en pacientes pretratados) no se incluyeron pacientes con respuesta nula (ausencia total de respuesta) al tratamiento estándar. No obstante, existen algunas pruebas de la eficacia de boceprevir en pacientes con

respuesta nula que llevaron a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a autorizar el tratamiento en estos pacientes.

Existen algunas pruebas de que la eficacia de boceprevir en combinación con peginterferón alfa-2a y de telaprevir en combinación con peginterferón alfa-2b podría ser similar a la probada en sus respectivos ensayos clínicos en fase III.

Los eventos adversos más graves en los pacientes que tomaron boceprevir fueron la anemia y la disgeusia. Los eventos adversos más graves en los pacientes que tomaron telaprevir fueron la anemia y el eczema. Ambos medicamentos aumentan el riesgo de anemia ya existente en pacientes que se tratan con la terapia estándar.

No existen ensayos clínicos en los que se compare de forma directa boceprevir y telaprevir, y las características basales de los pacientes incluidos en los 4 ensayos no son idénticas (por ejemplo en la proporción de pacientes por grado de fibrosis) por lo que la comparación de la eficacia entre boceprevir y telaprevir debe realizarse con cautela.

Un meta-análisis por comparaciones indirectas concluyó que boceprevir y telaprevir son comparables en términos de RVS, recaídas e interrupción del tratamiento.

El coste del tratamiento completo con boceprevir varía de 21.000 € a 38.000 €. El coste depende del tipo de paciente (naïve, pretratados, sin/con cirrosis) y de la respuesta al tratamiento con boceprevir. El coste es menor en pacientes naïve con respuesta rápida al tratamiento y mayor en pacientes con cirrosis o con respuesta nula al tratamiento previo.

El coste del tratamiento completo con telaprevir varía de 28.000 € a 31.400 €. El coste depende del tipo de paciente (naïve, pretratados, sin/con cirrosis) y de la respuesta al tratamiento con telaprevir. El coste es menor en pacientes naïve y recaedores con respuesta rápida al tratamiento y mayor en el resto de pacientes.

El coste del tratamiento completo con boceprevir es inferior al coste de telaprevir en pacientes naïve con respuesta rápida. En pacientes con respuesta nula al tratamiento estándar y en pacientes con cirrosis, el coste del tratamiento completo con boceprevir es superior al coste de la triple terapia con telaprevir. En el resto de pacientes los costes de ambos medicamentos son similares.

En aquellos pacientes en los que se apliquen reglas de parada el coste de la triple terapia con boceprevir es menor que el coste de la triple terapia con telaprevir.

La estimación del coste es compleja ya que dependerá del tipo de paciente, de la duración del tratamiento que a su vez dependerá de la respuesta inicial al tratamiento, la aplicación de reglas de parada, la aparición de efectos adversos y la adherencia al tratamiento. A estos costes habría que añadir el coste de la monitorización del paciente (visitas, interconsultas, pruebas), el tratamiento de los efectos adversos, etc.

Para una cifra estimada de 600 pacientes con hepatitis C mono infectados en

Canarias susceptibles de recibir los nuevos tratamientos, el impacto presupuestario variaría de 12 millones de euros (si tenemos en cuenta las reglas de parada) a 18 millones de euros (si asumimos que todos los pacientes completan el tratamiento, cifra sobreestimada).

En la actualidad no se conoce con precisión el número de pacientes con hepatitis C en Canarias por tipo de paciente (naïve o pretratado) o grado de fibrosis u otras características que condicionen el tratamiento recibido. Por lo tanto las estimaciones de impacto presupuestario pueden estar infra o sobrevaloradas.

Debe tenerse en cuenta que el aumento del número de pacientes curados hará disminuir progresivamente el número de pacientes pretratados en espera de rescate con un nuevo tratamiento, y que es más costoso el tratamiento en pacientes pretratados y evolucionados que en pacientes naïve.

La evaluación económica presentada por el laboratorio fabricante de boceprevir, aunque cuenta con limitaciones, señala que boceprevir es coste-efectivo frente a terapia estándar en todo tipo de pacientes. En pacientes naïve con cirrosis la ratio coste-efectividad incremental supera los 130.000 €/AVAC aunque en este grupo de pacientes la ratio está sujeta a incertidumbre.

El análisis económico presentado por el laboratorio fabricante de telaprevir cuenta con importantes limitaciones al no incluir todos los costes relevantes, principalmente. Aunque existen evaluaciones económicas en otros países como Reino Unido donde se ha demostrado el coste-efectividad de estos medicamentos, no se dispone actualmente de evaluaciones con calidad metodológica suficiente para telaprevir en España.

No existen evaluaciones económicas completas con calidad metodológica suficiente en las que se comparen boceprevir y telaprevir.

Sería deseable contar con análisis coste-efectividad de suficiente calidad metodológica e independientes de la industria en los que se compare la triple terapia con la terapia estándar así como los dos tipos de triple terapia entre sí.

Otros aspectos que deben tenerse en cuenta son los siguientes:

Tanto boceprevir como telaprevir fundamentan sus esquemas de tratamiento en terapia guiada por la respuesta y reglas de discontinuación temprana o parada por ineficacia. Esto permite una exposición al tratamiento menor y evita toxicidades innecesarias.

El esquema de tratamiento con boceprevir es más complejo que el de telaprevir. El tiempo de duración del tratamiento varía de 24 semanas a 44 semanas dependiendo del tipo de paciente, de sus necesidades y dificultad terapéutica. De ahí que el coste por tipo de paciente sea variable.

El tiempo de duración del tratamiento con telaprevir es siempre de 12 semanas. De ahí que el coste de medicación completa sea menos variable.

El tratamiento con boceprevir requiere de un periodo de lead-in de 4 semanas en el que los pacientes toman solo la terapia estándar antes de empezar el tratamiento con boceprevir. Esto permite no iniciar el tratamiento con boceprevir si a las 4 semanas se observa una respuesta pobre al tratamiento ya que es un factor predictor de la respuesta al final del tratamiento. Esto además permite reducir la carga viral y las resistencias a los inhibidores de la proteasa.

El tratamiento con telaprevir no requiere de un periodo de lead-in porque los ensayos demostraron que no aporta nada a la eficacia por lo que desde el comienzo del tratamiento se administra la triple terapia. No obstante, este periodo se puede aplicar al igual que con boceprevir.

Las reglas de parada se producen en las semanas 12 y 24 con boceprevir y en las semanas 4 y 12 con telaprevir.

La menor duración de telaprevir y el menor número de comprimidos a tomar al día podría facilitar la adherencia al tratamiento, aunque esto no está demostrado. Es muy importante, en casos como éste, caracterizado por un curso terapéutico largo, complejo y que requiere la ingesta de grandes cantidades de píldoras o cápsulas diariamente, disponer de información sobre la efectividad ligada al uso de estos medicamentos en situaciones reales.

Existe un estudio farmacocinético que muestra la eficacia de telaprevir en 2 tomas diarias lo cual haría coincidir la toma de telaprevir con la de ribavirina. Esto podría facilitar la adherencia al tratamiento. Esta posología no está aún autorizada. Se está en proceso de cambio de ficha técnica de modo que se incluya esta nueva posología.

Otras ventajas de telaprevir son el no requerir refrigeración y el no contener lactosa.

Una vez iniciado el tratamiento con un medicamento antiviral no se puede cambiar a otro, por lo que en cada caso la elección del medicamento es clave.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y un grupo de expertos han desarrollado una serie de recomendaciones sobre el uso de boceprevir y telaprevir según el tipo de paciente (mono infectados naïve y pretratados), el grado de fibrosis (determinado mediante biopsia hepática o elastografía de transición) y el genotipo de la IL28B. También establecen recomendaciones para poblaciones especiales como pacientes coinfectados con VIH para los que hay pocas evidencias sobre la eficacia de los dos medicamentos. Estas recomendaciones deberían ser tenidas en cuenta a la hora de establecer un protocolo de uso.

Nuevos medicamentos para la hepatitis C están en estudio y se prevé que lleguen al mercado en los próximos años. No obstante esto no es motivo para retrasar la incorporación de los dos antivirales analizados en este informe a la cartera de servicios.

Recomendaciones

Las decisiones de política sanitaria deberían tomarse a partir de estudios de eficacia de calidad metodológica alta y de estudios de análisis coste-efectividad de suficiente calidad metodológica realizados desde la perspectiva española. En ocasiones no toda la información necesaria está disponible para tomar decisiones con baja incertidumbre.

Tras la revisión de las mejores pruebas científicas disponibles actualmente sobre boceprevir y telaprevir, quedan preguntas fundamentales sin responder, como por ejemplo, cuál de los dos medicamentos es más eficaz y/o coste-efectivo. No obstante, aún con incertidumbre es necesario tomar decisiones sobre su financiación para ofrecer a profesionales y pacientes el acceso a estos nuevos medicamentos que, aunque caros, han demostrado su mayor eficacia en comparación con la terapia estándar utilizada hasta ahora.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se recomienda:

Financiar ambos tratamientos, boceprevir (Victrelis®) y telaprevir (Incivo®), para el tratamiento de la infección por VHC en pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipo 1 con enfermedad hepática compensada dentro del Servicio Canario de la Salud (SCS), bajo las condiciones siguientes:

En particular se recomienda:

- La selección de pacientes susceptibles de recibir tratamientos debiera basarse en las indicaciones de las fichas técnicas y en las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:
 - No se recomienda el tratamiento con boceprevir y telaprevir en:
 - Enfermos mono infectados naïve con fibrosis F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 kilopascales
 - Enfermos mono infectados naïve con fibrosis F2 en biopsia ó Fibroscan entre 7.6-9.5 Kilopascales; y con genotipo CC de la IL28B
 - Enfermos mono infectados no respondedores con respuesta parcial a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina y con fibrosis muy modesta (F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 kilopascales)
 - Enfermos mono infectados con respuesta nula a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina o en los que se ignora la respuesta a tratamientos previos, y que presenten fibrosis muy modesta (F0-F1)
 - Se recomienda el tratamiento con boceprevir o telaprevir siguiendo las recomendaciones de las fichas técnicas en:
 - Enfermos mono infectados naïve con fibrosis F2 en biopsia ó Fibroscan entre 7.6-9.5 Kilopascales; y con genotipo TT o CT de la IL28B.
 - Enfermos mono infectados naïve con fibrosis F3 ó F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascales, e independientemente del genotipo de la IL28B.

- Enfermos monoinfectados recidivantes al tratamiento con peg-interferón + ribavirina, independientemente del genotipo de la IL28B y del grado de fibrosis.
- Enfermos monoinfectados no respondedores con respuesta parcial a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina con fibrosis significativa (\geq F2 ó $>$ 7.6 kilopascals) e independientemente del genotipo de la IL28B.
- Enfermos monoinfectados con respuesta nula a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina o en los que se ignora la respuesta a tratamientos previos, y que presenten fibrosis significativa (\geq F2 ó $>$ 7.6 kilopascals).
- El uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con VIH con o sin tratamiento antirretroviral y en pacientes con trasplante debería realizarse en el seno de ensayos clínicos.
- El acceso a la terapia triple fuera del marco de un ensayo clínico por parte de los pacientes con VIH, para los que existen ciertas pruebas de su eficacia y seguridad pero que aún no han sido científicamente validadas, deberá ser establecido en el protocolo y aprobado por la autoridad sanitaria.
- Con el fin de seleccionar a los pacientes adecuadamente:
 - Debería facilitarse el acceso en condiciones de eficiencia a las pruebas de determinación del grado de fibrosis. Éstas pueden ser la biopsia hepática o la elastografía de transición (FibroScan®). La elección de una u otra prueba debería estar determinado por la sospecha de diagnóstico (cirrosis o no cirrosis), la validez diagnóstica y clínica de cada método, la disponibilidad de una u otra prueba en el centro o en otros centros del SCS y el coste del acceso. Estos contenidos deberían ser parte del protocolo que debería recoger las condiciones de acceso a la tecnología de forma eficiente, pudiendo establecerse centros de referencia para aquellos hospitales en los que no es posible la realización de la prueba.
 - Deberían realizarse las determinaciones genéticas de los polimorfismos del IL28B. El protocolo debería recoger las condiciones de acceso a la tecnología de forma eficiente, pudiendo establecerse centros de referencia para aquellos hospitales en los que no es posible la realización de la prueba.
- Se recomienda la elaboración de un protocolo y registro de uso único para todo el SCS, en cuya elaboración deberían participar la Dirección General de Programas Asistenciales, la Dirección General de Farmacia, el Servicio de Evaluación de la Dirección del SCS, especialistas gastroenterólogos y especialistas en enfermedades infecciosas de los principales hospitales de Canarias, los Servicios de Farmacia de los hospitales y otros expertos y grupos que se consideren relevantes. Sería deseable que en el grupo de trabajo hubiera pacientes expertos.
- El protocolo debería recoger otras normas de actuación como:
 - Recomendaciones con respecto al uso de peginterferón alfa 2a o 2b.

- Las reglas de parada y el momento en que deben realizarse las determinaciones clínicas y establecer las medidas necesarias para que se apliquen de forma rigurosa dichas reglas de parada.
- Una guía de actuación en caso de aparición de efectos adversos, por ejemplo, a qué nivel de Hb sería conveniente pautar eritropoyetina.
- Los tratamientos solo deberían ser indicados y monitorizados por los especialistas en hepatitis C de los principales centros hospitalarios del SCS. Esto evitaría variabilidad en la práctica clínica, uso inadecuado y permitiría un manejo correcto de las complicaciones y efectos secundarios. Cabría la posibilidad de centralizar las decisiones de inicio e interrupción del tratamiento en un único lugar o comité, en el caso de que se observaran variaciones entre los centros de referencia.
- Cabría la posibilidad de destinar un presupuesto final o máximo e incluir en el protocolo criterios de asignación prioritaria para acceder al tratamiento. De este modo se dispondría de algún mecanismo racional, reproducible, transparente y consensuado para distribuir un bien útil pero escaso.
- Este protocolo debería conllevar un registro de pacientes tratados con las tres terapias posibles (con los dos nuevos medicamentos y con la terapia estándar) y la recogida de resultados de salud, calidad de vida relacionada con la salud y uso de recursos de forma periódica con el fin de evaluar la efectividad y el coste-efectividad de los tratamientos y de las pruebas diagnósticas. Para el diseño de este registro debería contarse con los agentes participantes en el protocolo. La creación del registro y la inclusión de pacientes en el mismo no debe retrasar el acceso a los medicamentos.
- El protocolo y el registro deberían permitir la monitorización y evaluación del grado de cumplimiento del protocolo en la práctica clínica y la medición del impacto económico de su puesta en marcha.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME	11
1.1. Antecedentes.....	11
1.2. Objetivos del informe.....	11
2. MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME.....	12
3. BOCEPREVIR (VICTRELIS®)	13
3.1. EFICACIA CLÍNICA DE BOCEPREVIR.....	13
3.1.1. Boceprevir para pacientes naïve	14
3.1.2. Boceprevir para pacientes pretratados	17
3.1.3. Calidad metodológica de los ensayos clínicos.....	21
3.1.4. Otros estudios	22
3.2. SEGURIDAD DE BOCEPREVIR.....	24
3.2.1. Pacientes naïve (SPRINT-2)	24
3.2.2. Pacientes pretratados (RESPOND-2)	24
3.2.3. Resultados globales	25
3.3. COSTE DE BOCEPREVIR.....	25
3.3.1. Coste de la medicación.....	25
3.3.2. Análisis de impacto presupuestario.....	26
3.3.3. Análisis coste-efectividad.....	31
4. TELAPREVIR (INCIVO®)	33
4.1. EFICACIA CLÍNICA DE TELAPREVIR.....	34
4.1.1. Telaprevir para pacientes naïve	34
4.1.2. Telaprevir para pacientes pretratados.....	36
4.1.3. Calidad metodológica de los ensayos clínicos.....	39
4.1.4. Otros estudios	40
4.2. SEGURIDAD DE TELAPREVIR	41
4.2.1. Pacientes naïve (ADVANCE)	41
4.2.2. Pacientes pretratados (REALIZE).....	42
4.2.3. Resultados globales	42
4.3. COSTE DE TELAPREVIR	42
4.3.1. Coste de la medicación.....	42
4.3.2. Análisis de impacto presupuestario.....	43
4.3.3. Análisis coste-efectividad.....	45

5. VALORACIÓN CONJUNTA DE BOCEPREVIR Y TELAPREVIR	48
5.1. RESUMEN DE LA EFICACIA.....	48
5.2. META-ANÁLISIS POR COMPARACIONES INDIRECTAS.....	49
5.3. RESUMEN DE COSTES	50
6. OTRAS CONSIDERACIONES.....	52
7. RECOMENDACIONES	55
8. BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS.....	58

1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME

1.1. Antecedentes

El virus de la hepatitis C (VHC), causante de la hepatitis C crónica, es la causa infecciosa más común de enfermedad hepática crónica. Se estima que la prevalencia de hepatitis C crónica en la población española varía del 1 al 2% [Mühlberger, 2009], siendo el VHC de genotipo 1 el predominante. La hepatitis C es un problema de salud pública de gran impacto principalmente por sus consecuencias más importantes: cirrosis, trasplante, carcinoma hepatocelular y muerte.

Las terapias actuales persiguen obtener respuesta viral sostenida (RVS), es decir, ausencia de virus detectable 24 semanas después de terminar el tratamiento, ya que esto reduce la progresión del curso natural de la enfermedad hepática crónica producida por VHC. Actualmente el tratamiento estándar es una combinación de peginterferón alfa-2a (Pegasys®, Roche) o alfa-2b (PegIntron®, MSD) y ribavirina (especialidad farmacéutica genérica en España) [Ghany et al, 2011]. Las tasas de RVS en pacientes infectados con genotipos 1 ó 4 ronda el 50%, en comparación con el 85% obtenido en los portadores de los genotipos 2 ó 3 [Awad et al, 2010]. Recientemente han aparecido o están en desarrollo nuevos antivirales frente al VHC, los denominados DAA (*direct acting antivirals*) como son los inhibidores de la polimerasa o la proteasa del VHC [Lange et al, 2010]. En el último año han sido aprobados dos nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C complementarios del tratamiento estándar actual: boceprevir (Victrelis®) y telaprevir (Incivo®).

1.2. Objetivos del informe

En el presente informe se valora la eficacia, la seguridad y el coste de Victrelis® e Incivo® en el tratamiento de la hepatitis C crónica, y se establecen recomendaciones para su financiación por el Servicio Canario de la Salud fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles.

2. MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, MEDLINE in process (Pubmed) en diciembre de 2011 aplicando una estrategia de búsqueda sensible para obtener toda la literatura relevante. La estrategia de búsqueda no se limitó por fechas ni por idiomas y consistió en la combinación de los siguientes términos: boceprevir OR victrelis OR telaprevir OR incivo. Los resúmenes de las referencias fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión especificados al comienzo del estudio y al objetivo del mismo. Los artículos seleccionados fueron obtenidos, se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión y se procedió a la extracción de datos y a la valoración de la calidad metodológica. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: ensayos clínicos aleatorizados en fase III y evaluaciones económicas en los que se evaluara la eficacia de boceprevir o telaprevir en pacientes con hepatitis C. Complementariamente se seleccionaron otros estudios relevantes en fase II por ejemplo para aclarar cuestiones no respondidas en los principales ensayos y meta-análisis. De las 214 referencias identificadas se seleccionaron para su inclusión en el presente informe 4 ensayos clínicos. La calidad de los ensayos clínicos fue valorada haciendo uso de la herramienta del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Otras fuentes de información fueron consultadas de forma sistemática: NHS EED (CRD), Agencia Europea del Medicamento, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), ClinicalTrial.gov, Grupo Génesis, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, entre otras. Adicionalmente se consultó con expertos y con los laboratorios afectados para identificar otras posibles publicaciones de interés.

Se realizó una estimación bruta del coste directo de los medicamentos por paciente y año y del impacto presupuestario de su incorporación en el Servicio Canario de la Salud. La cantidad de recursos consumidos del tratamiento farmacológico se ha estimado teniendo en cuenta las recomendaciones de las fichas técnicas y los ensayos clínicos. Los costes unitarios se expresan en euros de 2012. Los laboratorios afectados aportaron estudios de análisis coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario, cuya calidad metodológica fue valorada con el instrumento de López Bastida et al (2008) y con el instrumento de Brosa et al (2005), respectivamente.

Un informe preliminar fue sometido a valoración por parte de un grupo de expertos externos. De igual modo el informe se puso a disposición de los laboratorios fabricantes de los medicamentos incluidos en esta revisión para que presentaran las alegaciones que consideraran pertinentes. Tras estas consultas se revisó el informe incorporando las mejoras sugeridas sustentadas en pruebas científicas resultando en el presente informe.

3. BOCEPREVIR (VICTRELIS®)

Nombre comercial: Victrelis 200 mg cápsulas duras

Composición: 200 mg de boceprevir

Indicación: Victrelis está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

Posología y forma de administración: El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica. Debe ser administrado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La dosis recomendada de Victrelis es 800 mg administrados por vía oral tres veces al día con alimentos; la dosis máxima diaria es de 2400 mg. El esquema de tratamiento depende del tipo de paciente y de la respuestas al tratamiento según contenido en sangre de ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC).

Tipo de paciente	Resultados ARN-VHC	Acción terapéutica
Pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente (naïve) o aquellos que han fracasado al tratamiento previo (pretratados)		
Naïve	Semana 8: Indetectable Semana 24: Indetectable	1-4 semana: PEG+RBV 5-28 semana: PEG+RBV + boceprevir Total: 28 semanas
	Semana 8: Detectable Semana 24: Indetectable	1-4 semana: PEG+RBV 5-36 semana: PEG+RBV + boceprevir 37-48 semana: PEG+RBV Total: 48 semanas
Pretratados	Semana 8: Indetectable Semana 24: Indetectable	1-4 semana: PEG+RBV 5-36 semana: PEG+RBV + boceprevir 37-48 semana: PEG+RBV Total: 48 semanas
	Semana 8: Detectable Semana 24: Indetectable	1-4 semana: PEG+RBV 5-48 semana: PEG+RBV + boceprevir Total: 48 semanas
Pacientes cirróticos y aquellos con ausencia total de respuesta		1-4 semana: PEG+RBV 5-48 semana: PEG+RBV + boceprevir Total: 48 semanas

Esta tabla es un resumen que no sustituye en ningún caso a la ficha técnica de los medicamentos mencionados. Para mayor detalle sobre posología, incluidas reglas de parada, y forma de administración se ruega acudir a la ficha técnica.

Laboratorio: Merck Sharp & Dohme Ltd (MSD)

Fecha de primera autorización en España: 27 de julio de 2011

3.1. EFICACIA CLÍNICA DE BOCEPREVIR

La eficacia clínica de boceprevir fue estudiada en dos ensayos clínicos de alta calidad metodológica en dos poblaciones distintas: un ensayo estudió la eficacia de boceprevir en pacientes naïve, es decir pacientes no tratados previamente (estudio SPRINT-2) [Poordad et al, 2011] y otro ensayo estudió la eficacia de boceprevir en

pacientes pretratados, es decir, previamente tratados para la hepatitis C (estudio RESPOND-2) [Bacon et al, 2011].

3.1.1. Boceprevir para pacientes naïve

Método

El estudio SPRINT-2 es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego en el que se evaluaba la eficacia de boceprevir en combinación con peginterferón alfa-2b (PEG2b) y ribavirina (RBV) (open-label) en sujetos con VHC no tratados previamente. Los sujetos fueron aleatorizados en tres brazos con una razón 1:1:1. Se efectuó estratificación de acuerdo al genotipo del VHC (1a ó 1b) y al nivel basal de carga viral (carga viral elevada (>400.000 IU/ml) frente a carga viral baja (\leq 400.000 IU/ml)). Los pacientes de los 3 brazos recibieron los siguientes regímenes de tratamiento: un brazo de control o grupo 1 (PEG2b + RBV + placebo, 48 semanas) y dos experimentales (grupos 2 y 3). El grupo 2 recibió una terapia guiada por respuesta consistente en: tratamiento con PEG2b + RBV durante 4 semanas (periodo lead-in), seguido de 24 semanas con PEG2b + RBV + boceprevir; cuando los pacientes mostraron niveles detectables de ARN-VHC en las semanas 8 y 24, siguieron en tratamiento con PEG2b + RBV durante 20 semanas más. El grupo 3 recibió tratamiento con PEG2b + RBV durante 4 semanas (periodo lead-in), seguido de 44 semanas con PEG2b + RBV + boceprevir.

El estudio reclutó y analizó por separado a los pacientes negros. En los tres grupos se interrumpió el tratamiento para todos aquellos pacientes con niveles detectables de ARN VHC en la semana 24 de acuerdo a la regla convencional de ineficacia del tratamiento. Todos los pacientes fueron monitorizados a lo largo de 72 semanas. La principal medida de resultado fue el porcentaje de pacientes con RVS; el detalle de las medidas de resultados utilizadas se recoge en las tablas 1 y 2. El ensayo fue diseñado como un estudio de superioridad para detectar diferencias en cualquiera de los dos grupos experimentales y el grupo control.

Tabla 1. Principales características del estudio SPRINT-2 [Poordad et al, 2011]

Diseño	Ensayo clínico en fase III con tres brazos, aleatorizado (1:1:1), controlado con placebo, con doble cegamiento y multicéntrico
Intervenciones	<p>Grupo 1 (Grupo control):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 semanas (periodo lead-in): PEG2b + RBV - 44 semanas (semanas 5 a 48): PEG2b + RBV + placebo <p>Grupo 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 semanas (periodo lead-in): PEG2b + RBV - 24 semanas (semanas 5 a 28): PEG2b + RBV + boceprevir - 20 semanas (semanas 29 a 48): PEG2b + RBV (solo si ARN-VHC detectable en semanas 8 a 24) <p>Grupo 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 semanas (periodo lead-in): PEG2b + RBV - 44 semanas (semanas 5 a 48): PEG2b + RBV + boceprevir <p>Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEG2b: Peginterferón alfa-2b: 1,5 µg/kg corporal, 1 vez a la semana, administrado subcutáneamente - RBV: Ribavirina: 600 - 1400 mg al día, dependiendo del peso corporal, dividido en 2 dosis por la mañana y por la tarde, administrado oralmente - Boceprevir: 800 mg 3 veces al día, administrado oralmente
Pacientes	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con infección por VHC sin antecedentes de tratamiento previo, edad ≥18 años, peso entre 40-125 kg, hepatitis crónica por VHC genotipo 1, y RNA de VHC en plasma ≥10,000 IU/ml o más.</p> <p>Criterios de exclusión: Enfermedad hepática de otro origen, cirrosis descompensada, insuficiencia renal, infección por VIH o hepatitis B, embarazo o lactancia, y cáncer activo.</p> <p>Pacientes aleatorizados: N=1099; 1097 recibieron al menos una dosis.</p> <p>Cohorte sin personas negras:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo 1 (N=311): 171 hombres y 140 mujeres; edad media: 48 ± 10 años -Grupo 2 (N=316): 200 hombres y 116 mujeres; edad media: 49 ± 9 años -Grupo 3 (N=311): 188 hombres y 123 mujeres; edad media: 49 ± 9 años <p>Cohorte de personas negras:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo 1 (N=52): 35 hombres y 17 mujeres; edad media: 51 ± 9 años -Grupo 2 (N=52): 29 hombres y 23 mujeres; edad media: 52 ± 8 años -Grupo 3 (N=55): 33 hombres y 22 mujeres; edad media: 51 ± 7 años <p>Toda la población:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo 1 (N=363): 206 hombres (57%); edad media: 49 ± 10 años -Grupo 2 (N=368): 229 hombres (62%); edad media: 50 ± 9 años -Grupo 3 (N=366): 221 hombres (60%); edad media: 49 ± 9 años <p>El 10,35% de los grupos 2 y 3 y el 7% del grupo control tenían un grado de fibrosis 3 ó 4.</p>

<p>Análisis y medidas de resultados</p>	<p>Principal objetivo: Tasa o porcentaje de pacientes con Respuesta Viral Sostenida (RVS), definida como niveles plasmáticos de ARN-VHC indetectables en la semana 24 de seguimiento (tras haber completado el tratamiento). Cuando esta información no estaba disponible a las 24 semanas se utilizó la medida a las 12 semanas tras tratamiento.</p> <p>La medida de ARN-VHC se efectuó tras la visita basal, cada 2 semanas hasta la semana 12, y, posteriormente en las semanas 16, 20, 24, 28, 34, 40, 48, 52, 60 y 72. Los pacientes en los que se detuvo el tratamiento, debido a la regla de ineficacia, fueron considerados como fallo terapéutico.</p> <p>Análisis principal: Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis. Análisis secundario: Pacientes que completaron el periodo lead-in y recibieron al menos una dosis de boceprevir o placebo (AIT modificado).</p> <p>Otras medidas (tasa de recaídas, proporción de sujetos con respuesta viral precoz, etc.) pueden verse en la tabla de resultados.</p> <p>Otros objetivos: -Seguridad -Definir los predictores de la RVS -Relación entre parámetros farmacocinéticos y respuesta en un subgrupo de sujetos.</p>
---	--

Los pacientes afro-americanos fueron analizados separadamente debido a las importantes diferencias encontradas entre este grupo y el resto de sujetos en cuanto a RVS. A continuación se informa de los resultados del ensayo para el grupo de pacientes no afro-americanos y para todo la cohorte:

Resultados

En la cohorte total la tasa de RVS fue del 38% en el grupo control, 63% en grupo 2 y 66% en grupo 3. En el análisis por intención de tratar modificado (considerando solo aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de boceprevir o placebo), las tasas de RVS para los grupos 1, 2 y 3 fueron respectivamente 40%, 67% y 68%. Las tasas de los grupos que recibieron boceprevir (grupos 2 y 3) fueron significativamente distintas de las tasas del grupo 1 o control ($p < 0,001$). Los resultados fueron similares en la cohorte de no-afroamericanos. Otros resultados intermedios se recogen en la tabla 2.

Los predictores de la RVS fueron los mismos para los tres grupos de tratamiento. Las tasas de RVS en pacientes con fibrosis hepática avanzada (3 ó 4 en el sistema de clasificación Metavir) fueron inferiores que en los pacientes con niveles de fibrosis moderada (0 a 2), si bien el número de pacientes con puntuaciones altas en el sistema de clasificación Metavir de fibrosis fue muy reducido. La disminución en los niveles de ARN-VHC en un \log_{10} IU/ml o más al final de la semana 4 de tratamiento fue un predictor potente de RVS.

Tabla 2. Tasas (%) de pacientes según respuesta obtenida. Estudio SPRINT-2 [Poordad et al, 2011]

	Cohorte de no-afroamericanos			Toda la cohorte		
	G1 (control) N=311	G2 N=316	G3 N=311	G1 (control) N=363	G2 N=368	G3 N=366
Respuesta al final de la terapia	57	74	77	53	71	76
Tasa de recaída	23	9	8	22	9	9
Respuesta Viral Sostenida						
Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento	40	67	68	38	63	66
Población por AIT modificado: Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de boceprevir o placebo	42	70	71	40	67	68
ARN-VHC en la semana 4						
Indetectable o disminuyó ≥ 1 log ₁₀ IU/ml	52	82	82	51	81	79
Disminuyó $< \log_{10}$ IU/ml	5	29	39	4	28	38
ARN-VHC en la semana 4						
Indetectable	96	89 (NS)	90 (NS)	97	89 (NS)	90 (NS)
Detectable	36	68	69	34	65	66
ARN-VHC en la semana 8						
Indetectable	86	89 (NS)	91 (NS)	85	88 (NS)	90 (NS)
Detectable	31	37 (NS)	43 (NS)	30	36 (NS)	40 (NS)
ARN-VHC en las semanas 8 a 24						
Indetectable	93	97 (NS)	96 (NS)	93	96 (NS)	96 (NS)
Detectable	66	74 (NS)	74 (NS)	66	72 (NS)	75 (NS)
Puntuación en el sistema de clasificación de fibrosis Metavir*						
0, 1 o 2	40	70	70	38	67	67
3 o 4	39	50 (NS)	50 (NS)	38	41 (NS)	52 (NS)

AIT: Análisis por intención de tratar
 ARN-VHC: Ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C
 NS: No significativo; Nota: Las diferencias entre grupo experimental y grupo control son significativas salvo que se indique lo contrario con NS.
 *Puntuación en el sistema de clasificación de fibrosis Metavir: 0 indica no fibrosis, 1 a 3 indica distintas gravedades de fibrosis, 4 indica cirrosis.

3.1.2. Boceprevir para pacientes pretratados

Método

El estudio RESPOND-2 es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego en el que se evaluaba la eficacia de boceprevir en combinación con PEG2b + RBV

(open-label) en sujetos con VHC previamente tratados. Los sujetos fueron aleatorizados en tres brazos con una razón 1:2:2. Se efectuó estratificación de acuerdo al genotipo del VHC (1a o 1b) y a la respuesta terapéutica previa (ausencia de respuesta o recaída). Aquellos pacientes con VHC genotipo 1 cuyo subtipo no pudo ser clasificado fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos. Los pacientes de los 3 brazos recibieron los siguientes regímenes de tratamiento: un brazo de control o grupo 1 (PEG2b + RBV + placebo, 48 semanas) y dos experimentales (grupos 2 y 3). El grupo 2 recibió una terapia guiada por respuesta consistente en: tratamiento con PEG + RBV durante 4 semanas (periodo lead-in) seguido de 32 semanas con PEG2b + RBV + boceprevir cuando los pacientes mostraron niveles indetectables de ARN-VHC a las 8 y 12 semanas; cuando los pacientes mostraron niveles detectables de ARN-VHC a las 8 semanas, pero indetectables a la semana 12, se continuó con 12 semanas más de PEG2b + RBV + placebo. El grupo 3 recibió tratamiento con PEG2b + RBV durante 4 semanas (periodo lead-in), seguido de 44 semanas con PEG2b + RBV + boceprevir.

El estudio incluyó a un subgrupo de pacientes afro-americanos que fueron tratados de forma conjunta con el total de la muestra. En los tres grupos se interrumpió el tratamiento para todos aquellos pacientes con niveles detectables de ARN VHC en la semana 12 de acuerdo a la regla convencional de ineficacia. Todos los pacientes fueron monitorizados a lo largo de 72 semanas. La principal medida de resultado fue el porcentaje de pacientes con RVS; el detalle de las medidas de resultados utilizadas se recoge en las tablas 3 y 4. El ensayo fue diseñado como un estudio de superioridad para detectar diferencias entre cualquiera de los dos grupos experimentales y el grupo control.

Tabla 3. Principales características del estudio RESPOND-2 [Bacon et al, 2011]

Diseño	Ensayo clínico en fase III con tres brazos, aleatorizado (1:2:2), controlado con placebo, con doble cegamiento y multicéntrico
Intervenciones	<p>Grupo 1 (Grupo control):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 semanas (periodo lead-in): PEG2b + RBV - 44 semanas (semanas 5 a 48): PEG2b + RBV + placebo <p>Grupo 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 semanas (periodo lead-in): PEG2b + RBV - 32 semanas (semanas 5 a 36): PEG2b + RBV + boceprevir - 12 semanas (semanas 37 a 48): PEG2b + RBV + placebo (solo si ARN-VHC detectable en semana 8 pero indetectable en la 12) <p>Grupo 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 semanas (periodo lead-in): PEG2b + RBV - 44 semanas (semanas 5 a 48): PEG2b + RBV + boceprevir <p>Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEG2b: Peginterferón alfa-2b: 1,5 µg/kg corporal, 1 vez a la semana, administrado subcutáneamente - RBV: Ribavirina: 600 - 1400 mg al día, dependiendo del peso corporal, dividido en 2 dosis por la mañana y por la tarde, administrado oralmente - Boceprevir: 800 mg 3 veces al día, administrado oralmente

Pacientes	<p>Criterios de inclusión: Pacientes con infección por VHC con respuesta demostrada a interferón (duración mínima de la terapia 12 semanas). Criterios de exclusión: Hepatitis B o infección por el VIH, otras causas de enfermedad hepática relevante, descompensación de enfermedades hepáticas, diabetes mellitus no controlada, trastornos psiquiátricos graves, y abuso de sustancias.</p> <p>Pacientes aleatorizados: N=404; 403 recibieron al menos una dosis.</p> <p>Grupo 1 (N=80): 58 hombres (72%); edad media: 52,9 años Grupo 2 (N=162): 98 hombres (60%); edad media: 52,9 años Grupo 3 (N=161): 112 hombres (70%); edad media: 52,3 años</p> <p>La edad media fue 52,7 años, el 12% de la muestra fue de raza negra, y el peso medio fue de 84,9 kg. Aproximadamente el 88% de los pacientes tenía una carga viral alta (ARN-VHC >800.000 IU/ml) al inicio del estudio.</p> <p>El 19,42% de los grupos 2 y 3 y el 19% del grupo control tenían un grado de fibrosis 3 ó 4.</p>
Análisis y medidas de resultados	<p>Principal objetivo: Tasa o porcentaje de pacientes con Respuesta Viral Sostenida (RVS), definida como niveles plasmáticos de ARN-VHC indetectables en la semana 24 de seguimiento (tras haber completado el tratamiento). Cuando esta información no estaba disponible a las 24 semanas se utilizó la medida a las 12 semanas tras tratamiento.</p> <p>La medida de ARN-VHC se efectuó tras la visita basal, cada 2 semanas hasta la semana 12, y, posteriormente en las semanas 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48, y a las 4, 12 y 24 semanas del periodo de seguimiento.</p> <p>Análisis principal: Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis. Análisis secundario: Pacientes que completaron el periodo lead-in y recibieron al menos una dosis de boceprevir o placebo (AIT modificado).</p> <p>Otras medidas (tasa de recaídas, proporción de sujetos con respuesta viral precoz, etc.) pueden verse en la tabla de resultados.</p>

Resultados

Las tasas de RVS de los grupos que recibieron boceprevir fueron significativamente distintas de las tasas del grupo 1 o control: 21% en grupo 1, 59% en grupo 2 y 66% en grupo 3 ($p < 0,001$). Esta diferencia se debió principalmente a la respuesta al final del tratamiento (niveles ARN-VHC indetectables), superiores en el grupo 2 (70%) y grupo 3 (77%) en comparación con el grupo 1 (31%); así como al descenso de la tasa de recaídas en el grupo 2 (15%) y en el grupo 3 (12%) en comparación con el grupo 1 (32%).

Las tasas de RVS entre los pacientes con recaídas previas fueron 29% en grupo 1, frente a 69% y 75% en grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Entre los pacientes con ausencia de respuesta previa las tasas de RVS fueron 7% frente a 40% y 52%. Un total de 102 pacientes (15%, 28%, y 27% en grupos 1, 2, y 3) tuvieron una respuesta pobre a peginterferón (descenso del nivel de ARN-VHC de menos de 1 log₁₀ IU/ml tras las 4

semanas de carga inicial). En este subgrupo la RVS se obtuvo en 0 pacientes del grupo 1 y en 33% y 34% en los grupos 2 y 3, respectivamente. Entre los pacientes que respondieron bien a peginterferón (descenso del nivel de ARN-VHC de 1 log₁₀ IU/ml o más en la semana 4 de tratamiento), las tasas de RVS fueron 25%, 73% y 79% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

Tabla 4. Tasas (%) de pacientes según respuesta obtenida. Estudio RESPOND-2 [Bacon et al, 2011]

	Toda la cohorte		
	G1 (control) N=80	G2 N=162	G3 N=161
Respuesta al final de la terapia	31	70	77
Tasa de recaída	32	15	12
Respuesta Viral Sostenida			
Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento	21	59	66
Población por AIT modificado: Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de boceprevir o placebo	22	61	67
Análisis por grupos según respuesta previa			
Pacientes con recaídas previas	29	69	75
Pacientes sin respuesta a tratamiento previo	7	40	52
Pacientes con respuesta pobre a interferón	0	33	34
Pacientes con respuesta buena a interferón	25	73	79
AIT: Análisis por intención de tratar Nota: Las diferencias entre cada grupo experimental y el grupo control son estadísticamente significativas (p<0,001).			

El análisis de subgrupos mostró que en todos ellos, al igual que en la muestra total, los odds ratio (OR) beneficiaban a cualquiera de los tratamientos con boceprevir frente a control y además que, en general, el grupo 3 frente al grupo 1 obtenía unas OR superiores a las obtenidas al comparar el grupo 2 con el grupo 1. Atendiendo a los estratos creados al inicio, las OR entre grupo experimental y grupo control fueron mejores en el subgrupo de pacientes con genotipo 1b en comparación con genotipo 1a, y en pacientes sin respuesta previa que en pacientes recaedores.

A pesar de que en el grupo 3 se obtuvo RVS en 12 pacientes más que en el grupo 2, las tasas en cada grupo no fueron significativamente diferentes; una pequeña diferencia similar fue observada entre estos dos grupos durante la fase de igualdad terapéutica (semana 0 a 36). Los análisis exploratorios por subgrupos parecen atribuir estas diferencias a la existencia de pacientes con cirrosis: el porcentaje de pacientes con cirrosis y niveles indetectables de ARN-VHC en la semana 8 fue del 18% en el grupo 2 y del 73% en el grupo 3, a pesar de la igualdad terapéutica en ese mismo periodo. En contraste, entre los pacientes sin cirrosis al inicio del estudio, el porcentaje de niveles indetectables de ARN-VHC en la semana 8 fue del 50% en el grupo 2 y de 49% en el grupo 3.

La probabilidad de RVS fue similar en el grupo 2 y 3 de acuerdo a la mayoría de las características basales salvo para el peso inferior a 75 kg, alanina aminotransferasa elevada y cirrosis, para los que la probabilidad de RVS fue superior en el grupo 3. La

probabilidad de RVS no fue diferente en los pacientes con fibrosis avanzadas (puntuación igual a 3 o 4 en el sistema de clasificación Metavir de fibrosis).

Un análisis multivariante identificó 5 factores asociados significativamente con la obtención de RVS: asignación a grupo 2 ó 3 (recibir boceprevir frente a no recibirlo), recaída previa (frente a ausencia de respuesta previa), baja carga viral al inicio del estudio y ausencia de cirrosis. Por último, la respuesta terapéutica en la semana 4 de tratamiento es un predictor potente de la RVS.

3.1.3. Calidad metodológica de los ensayos clínicos

Los estudios SPRINT-2 y RESPOND-2 son ensayos clínicos que dan respuesta a una pregunta concreta, claramente formulada que hace uso de un procedimiento de aleatorización con ocultamiento de la asignación así como cegamiento (o cegamiento) durante el desarrollo del ensayo. Los resultados se midieron de forma estandarizada, válida y reproducible, con un seguimiento completo para la mayoría de la muestra y datos analizados por intención de tratar. Aunque la medida de resultado principal es la relevante (pacientes con respuesta viral sostenida a las 24 semanas de finalizado el tratamiento o pacientes curados), los ensayos no informaron de una medida de resultado deseable, la calidad de vida relacionada con la salud. Ambos estudios alcanzaron el tamaño muestral estimado al inicio.

Las características de los grupos fueron bien balanceadas por el procedimiento de aleatorización, aunque con matices. En el estudio SPRINT-2, el proceso de aleatorización funcionó algo peor en la cohorte afro-americana debido al limitado tamaño muestral, situando a los pacientes con grados de fibrosis hepática superiores entre los pacientes asignados a los dos brazos de boceprevir, (lo que iría en contra de boceprevir). Por su parte, en el estudio RESPOND-2, los grupos no estuvieron balanceados en la proporción de pacientes con carga viral elevada, superior en el grupo 2 en comparación con el grupo 1 ($p=0,04$). También se observó una mayor proporción de mujeres en el grupo 2 en comparación con los otros dos grupos. En ninguno de los dos estudios se ofrecen los datos basales por centros participantes debido al alto número de centros, aproximadamente 200 en el estudio SPRINT-2 y 80 en el estudio RESPOND-2.

Tabla 5. Valoración de la calidad metodológica de los ensayos clínicos SPRINT-2 y RESPOND-2 [Poordad et al, 2011; Bacon et al, 2011]

Pregunta		SPRINT-2 Poordad et al, 2011	RESPOND-2 Bacon et al, 2011
1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A	
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A	
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	A	
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	A	

Pregunta		SPRINT-2 Poordad et al, 2011	RESPOND-2 Bacon et al, 2011
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	A	B
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A	
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A	
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 1097/1099 (99,8%)	A 403/403 (100%)
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A Análisis por intención de tratar modificado: pacientes que recibieron al menos 1 dosis de un boceprevir o placebo	
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	NI	
<p>A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente; NI: No se informa. Para la valoración de la calidad metodológica se utilizó el instrumento del Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).</p>			

3.1.4. Otros estudios

En la actualidad existen varios ensayos activos en los que se evalúa boceprevir para el tratamiento de la hepatitis C [clinicaltrials.gov, consultada en febrero de 2012]. Entre los estudios en fase III y fase IV se han identificado 3 ensayos que aún no están reclutando pacientes, 4 ensayos con reclutamiento activo y 2 ensayos ya completados sobre los que todavía no hay resultados publicados. Uno de ellos estudia el uso de eritropoyetina frente a la reducción de la dosis de ribavirina para el tratamiento de la anemia en pacientes que reciben la triple terapia con boceprevir, peginterferón y ribavirina (P06086AM2).

El otro ensayo estudia la combinación de boceprevir con ribavirina y peginterferón alfa-2a (en lugar de peginterferón alfa-2b que fue el utilizado en los dos ensayos principales) en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 que fallaron al tratamiento previo estándar (P05685AM2). En este estudio dos grupos recibían al inicio 4 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina; posteriormente un grupo control continuaba el tratamiento + placebo durante 48 semanas, mientras que el otro grupo seguía recibiendo el tratamiento mencionado y boceprevir. Sus resultados han sido presentados como póster en un congreso [Flamm et al, 2011]. Los resultados concluían que el tratamiento con boceprevir aumentaba la tasa de RVS en pacientes con fallo previo al tratamiento (N=201 pacientes): 64% en el grupo que recibió boceprevir frente a 21% en el grupo control [Flamm et al, 2011]. Los resultados de este estudio, que serán publicados próximamente, confirmarían la eficacia de boceprevir en pacientes no respondedores a terapia estándar tanto si se combina con peginterferón alfa-2b como si se combina con peginterferón alfa-2a. No obstante, según la ficha técnica de boceprevir, “en comparación con la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina, la combinación de Victrelis con

peginterferón alfa-2a y ribavirina se asoció a una mayor tasa de neutropenia (incluyendo neutropenia de grado 4) y a una mayor tasa de infecciones”.

Boceprevir en pacientes pretratados con respuesta nula

Aunque en el ensayo RESPOND-2 no se incluían pacientes con ausencia total de respuesta al tratamiento previo, la ficha técnica de boceprevir dice que “los pacientes con ausencia total de respuesta podrían obtener algún beneficio al añadir Victrelis al tratamiento doble”. Esto se debe a que la EMA admitió los argumentos presentados por MDS:

Estos argumentos son:

a) Aproximadamente un 25% de los pacientes pretratados del estudio RESPOND-2 presentaron una pobre respuesta a peginterferón alfa + ribavirina en semana 4. De ellos, el 33-34% alcanzó una RVS al ser tratados con boceprevir, frente a 0% en el grupo comparador. Puede decirse que en este tipo de pacientes se utilizó el periodo de inducción de 4 semanas de tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina para recalificar a los pacientes, definiendo como respondedores nulos a aquellos pacientes con un descenso de menos de 1 log de la carga viral en la semana 4.

b) En el estudio IDEAL se encontró una correlación cercana al 90% entre los pacientes que no disminuyen más de 1 log ARN-VHC a las 4 semanas y aquellos catalogados como respondedores nulos (es decir, que no logran disminuir 2 log ARN tras 12 semanas de peginterferón alfa + ribavirina, independiente del interferón pegilado) (Poordad F, et al. AASLD 2010; Abs 747).

Aún reconociendo la limitación de los datos, la EMA autorizó el uso de boceprevir en pacientes respondedores nulos, estableciendo una pauta conservadora de 4+44 semanas de tratamiento. La ficha técnica dice más concretamente que esto se basa en un “análisis retrospectivo realizado recalificando a los pacientes en función de su respuesta virológica al tratamiento en la semana de tratamiento 4 (usando el periodo de preinclusión de peginterferón alfa/ribavirina) comparado con el basal [...]. Sin embargo, esto no puede ser cuantificado de forma fiable a partir del análisis retrospectivo. Además, todavía está por establecerse el tratamiento óptimo de los pacientes con ausencia total de respuesta y en el futuro podría requerirse una combinación antiviral” [Ficha técnica de boceprevir].

Por otro lado, existe un estudio en marcha, el estudio abierto de extensión PROVIDE de una sola rama (N=48), en el que se incluyeron los pacientes de los grupos controles de 4 ensayos en fase II y III en los que no se obtuvo respuesta. A estos pacientes se les administró 4 semanas de terapia estándar y 44 semanas de terapia estándar y boceprevir. Resultados preliminares de este estudio mostraron un 38% de pacientes con RVS a las 24 semanas de finalizado el tratamiento [Vierling et al, 2011], 35,5% (16/45) si tenemos en cuenta toda la población con intención de tratar. En este grupo de pacientes la tasa de RVS estuvo directamente relacionada con la respuesta a peginterferón alfa + ribavirina tras el lead-in: el 50% de los pacientes con reducciones superiores a 1 log ARN-VHC en el lead-in alcanzó una RVS, frente al 30% de aquellos con escasa respuesta al mismo (<1 log). Un 8% de la población de este estudio tenía un grado de fibrosis alto (2 pacientes con F3 y 2 pacientes con F4).

3.2. SEGURIDAD DE BOCEPREVIR

3.2.1. Pacientes naïve (SPRINT-2)

Más del 98% de los sujetos del estudio comunicaron algún efecto adverso [Poordad et al, 2011]. La tasa de efectos adversos serios fue de 9%, 11%, 12% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. De las 6 muertes contabilizadas durante el estudio, 4 correspondieron al grupo control y 2 a los grupos de boceprevir. Se contabilizaron 2 suicidios (1 en el grupo control y otro en el grupo 2) posiblemente relacionado con peginterferón. El resto de muertes no parecieron guardar relación con los medicamentos.

Los efectos adversos más frecuentes en los tres grupos fueron fatiga, cefalea y náusea. La disgeusia fue más de dos veces más frecuente en los pacientes con boceprevir. La anemia fue referida en el 29% de los controles y 49% de los sujetos con boceprevir. Entre los controles, el 36% tuvo anemia grado 1, 17% grado 2, 2% grado 3 y 0% grado 4; entre los sujetos con boceprevir, estos valores fueron 43%, 31%, 3%, y 1%, respectivamente. Cuatro pacientes en el grupo 1, seis en el grupo 2 y siete en el grupo 3 interrumpieron el estudio por anemia. Fue necesario reducir la dosis debido a anemia en el 13% de controles y 21% de los que recibía boceprevir. Se administró eritropoyetina en el 24% de los controles y 43% de los receptores de boceprevir. El 85% y 86% de los pacientes de los grupos 2 y 3, respectivamente, tuvieron neutropenia grado 1 a 4; esta tasa fue del 77% en el grupo control. El 28% y 33% de los pacientes en los grupos 2 y 3, respectivamente, tuvieron trombocitopenia grados 1 a 4, mientras que esto sólo ocurrió en el 13% de los controles [Poordad et al, 2011].

3.2.2. Pacientes pretratados (RESPOND-2)

Los efectos adversos más comúnmente observados en todos los grupos de tratamiento fueron: sintomatología pseudogripal (habitualmente asociada a peginterferón-ribavirina), disgeusia, erupción cutánea y sequedad de piel (más comunes en el grupo de boceprevir) [Bacon et al, 2011].

La aplicación de la regla de parada predeterminada en el estudio (interrupción del tratamiento en aquellos pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento), favoreció una exposición más prolongada al tratamiento en los pacientes que recibieron boceprevir (duración media 2,4 a 3,2 veces superior), debido a que en el grupo 1 (control) el 61% de los pacientes debió interrumpir el tratamiento [Bacon et al, 2011]. En el grupo 2 y 3, este porcentaje fue del 22% y 18%, respectivamente. La incidencia de eventos adversos informados por los pacientes de los grupos de boceprevir fue superior a los del control; también fue mayor la tasa de abandonos y de reducción de dosis por esta misma razón. La incidencia de anemia fue superior en los grupos de boceprevir (43 a 46%) en comparación con el control (20%). Sin embargo, la interrupción del tratamiento por la anemia ocurrió en el 0% en el grupo 1 y 2 y en el 3% (5 de 161 pacientes) en el grupo 3. Debió administrarse eritropoyetina en el 21%, 41% y 46% de los pacientes en

los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Se requirieron transfusiones debido a la anemia en 17 de los 403 pacientes (16 de ellos recibieron eritropoyetina).

3.2.3. Resultados globales

La adición de boceprevir al tratamiento estándar lleva a un ligero incremento de la tasa de eventos adversos graves y de la tasa de discontinuación o modificación de la dosis debido a eventos adversos. Las diferencias entre los grupos que recibían boceprevir y los grupos control eran más marcadas entre los pacientes pretratados que en los pacientes naïve.

El evento adverso más destacado es la anemia, ya que ésta ya es un efecto secundario al tratamiento estándar que se incrementa notablemente con la adición de boceprevir. El análisis de los datos realizado por la Agencia Europea del Medicamento concluye que no está claro hasta qué punto el tratamiento de la anemia puede afectar a la relación beneficio-riesgo de boceprevir y que, por tanto, es necesario que se realicen estudios adicionales para entender mejor las causas, las características de los pacientes y las consecuencias negativas potenciales del tratamiento de la anemia, con el fin de establecer una gestión más racional de la anemia [EPAR]. El laboratorio se ha comprometido a estudiar esto y también a investigar el impacto potencial sobre la eficacia de disminuir la dosis de ribavirina para gestionar la anemia.

3.3. COSTE DE BOCEPREVIR

3.3.1. Coste de la medicación

Una caja de Victrelis 200 mg cápsulas duras contiene 336 cápsulas y tiene un PVL de 3.024 €, 2.797,2 con el descuento del 7,5% en aplicación del Real Decreto-Ley 8/2010. Suponiendo que los pacientes toman la dosis recomendada de 2400 mg/día, el coste del tratamiento completo (incluyendo peginterferón y ribavirina) variaría aproximadamente de 21.000 € (pacientes naïve, sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en semanas 8 y 24) a 38.000 € (pacientes con cirrosis y con ausencia total de respuesta). La siguiente tabla recoge la estimación del coste dependiendo del tipo de paciente y la terapia recibida.

Tabla 6. Coste del tratamiento completo de un paciente con la triple terapia (peginterferón + ribavirina + boceprevir)

Tipo de paciente	Terapia	Coste de todo el tratamiento por paciente (€)
Pacientes sin cirrosis, naïve y con ARN-VHC indetectable en semanas 8 y 24	4 semanas: PEG+RBV 24 semanas: PEG+RBV + boceprevir Total: 28 semanas	21.051
Pacientes sin cirrosis, naïve y con ARN-VHC detectable en semanas 8 pero indetectable en semana 24	4 semanas: PEG+RBV 32 semanas: PEG+RBV + boceprevir 12 semanas: PEG+RBV Total: 48 semanas	29.693

Boceprevir y Telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica

Tipo de paciente	Terapia	Coste de todo el tratamiento por paciente (€)
Pacientes sin cirrosis, pretratados, independientemente de niveles de ARH-VHC	4 semanas: PEG+RBV 32 semanas: PEG+RBV + boceprevir 12 semanas: PEG+RBV Total: 48 semanas	29.693
Pacientes cirróticos y aquellos con ausencia total de respuesta	4 semanas: PEG+RBV 44 semanas: PEG+RBV + boceprevir Total: 48 semanas	38.085
<p>Supuestos: Boceprevir: dosis máxima diaria de 2400 mg (800 mg 3 veces al día). PVL - 7,5% de descuento = 699,30 €, coste semanal. PEG: Peginterferón alfa-2b (PegIntron®): 1,5 µg/kg corporal, 1 vez a la semana, administrado subcutáneamente. Suponiendo pacientes de entre 80 y 85 kg se requeriría una pluma (inyectable) de 120 µg/0,5 ml. PVL - descuentos comerciales = 148,21 €, coste semanal. RBV: Ribavirina (Especialidad Farmacéutica Genérica): 600 - 1400 mg al día, dependiendo del peso corporal, dividido en 2 dosis por la mañana y por la tarde, administrado oralmente. Suponiendo pacientes de entre 80 y 85 kg se requeriría una dosis de 1200 mg/día. PVL de caja de 168 comprimidos de 200 mg - descuentos comerciales = 4,20 €, coste semanal).</p> <p>Nota: (1) Se ha supuesto pacientes con peso similar a la media de los grupos incluidos en los ensayos clínicos. En los ensayos de boceprevir se utilizó peginterferón alfa-2b (PegIntron®) y ribavirina (Rebetol®). En pacientes con el peso supuesto en estas estimaciones, el coste unitario de una pluma de peginterferón alfa-2b es igual al coste de una jeringuilla de peginterferón alfa-2a, por lo que los datos estimados son válidos para uno u otro peginterferón. (2) Los descuentos comerciales han sido facilitados por un hospital público de Canarias.</p>		

Esta estimación se corresponde con el coste de recibir un tratamiento completo de boceprevir en Canarias aplicando el descuento del 7,5% sobre boceprevir. Se incluyen los descuentos comerciales aplicados a peginterferón y a ribavirina en los hospitales públicos de Canarias [Comunicación personal]. No se incluyen el coste de efectos adversos, administración y otros costes directos sanitarios. Tampoco se ha tenido en cuenta la estimación de aquellos pacientes que abandonan el tratamiento con boceprevir o no llegan a iniciarlo debido a la regla de parada o a intolerancia observada durante el periodo lead-in. La repercusión sobre el impacto presupuestario de los abandonos y de los tratamientos no iniciados se comenta en el apartado 3.3.2.

Coste de la terapia estándar actual

El coste de la terapia estándar, ribavirina + peginterferón, durante 48 semanas, ascendería a 6.777 € (peginterferón alfa-2a) ó 7.316 € (peginterferón alfa-2b) por paciente.

3.3.2. Análisis de impacto presupuestario

Valoración de la calidad del análisis de impacto presupuestario presentado por el laboratorio

El laboratorio fabricante de boceprevir ha aportado para la realización de este informe un documento que contiene la descripción de su análisis de impacto

presupuestario (AIP) de boceprevir y la herramienta diseñada con tal fin (archivo Excel). El AIP y la herramienta han sido valorados críticamente utilizando la guía desarrollada por Brosa et al. (2005), la cual permite valorar la transparencia, reproducibilidad y adaptabilidad del AIP.

Tabla 7. Evaluación crítica del análisis de impacto presupuestario de boceprevir presentado por MSD

Pregunta (Brosa et al)		
1	¿Ha sido correctamente definida la pregunta y está claro el objetivo a responder por el Análisis de Impacto Presupuestario (AIP)?	S
2	¿Son adecuadas las variables escogidas para valorar el impacto económico de los resultados clínicos producidos por el nuevo tratamiento o tecnología?	S
3	¿Se consideran y cuantifican todos los costes relevantes para la(s) perspectiva(s) del análisis?	P
4	¿Se describe claramente la dinámica de la población y la implantación esperada de la nueva intervención?	S
5	¿Es el modelo suficientemente transparente y reproducible?	P
6	¿Se presentan los resultados de una forma clara y mostrando el impacto de la incertidumbre del análisis?	N
7	¿Se proporciona acceso público a los resultados del modelo?	S

N: No; P: Parcialmente; S: Sí

Se describe claramente la perspectiva del estudio, especificándose el análisis desde la perspectiva del sistema sanitario público, aunque el análisis sólo contempla el coste directo asociado al tratamiento farmacológico antiviral (boceprevir, peginterferón y ribavirina). Además se especifica el papel del nuevo tratamiento, boceprevir, como medicamento añadido al tratamiento estándar (peginterferón y ribavirina).

Se describe la población afectada haciéndose un análisis por subgrupos de pacientes: naïve y pacientes previamente tratados, incluyendo a su vez la prescripción de tratamiento según progresión de la enfermedad. El horizonte temporal del AIP es adecuado, de 3 años. El modelo permite estimar el coste de tratar un número progresivamente creciente de pacientes susceptibles de comenzar el tratamiento a lo largo del primer año.

La variable económica principal es el coste farmacológico y los resultados clínicos vienen definidos por la respuesta viral sostenida (RVS). Esta medida de resultado se considera adecuada en el contexto del tratamiento de la hepatitis C y proviene de los dos ensayos clínicos disponibles sobre boceprevir. Esto permite obtener el número de pacientes que se beneficia del medicamento (curación) y, consiguientemente, el impacto directo sobre el presupuesto.

Como se ha mencionado anteriormente, sólo se han contemplado los costes de los medicamentos antivirales. Un AIP completo debería incluir otros costes como el coste de los efectos adversos. Respecto a estos últimos, sólo se considera el hecho de que los pacientes pueden discontinuar el tratamiento si no se observan resultados

positivos (en el periodo lead-in) evitándose así los efectos adversos asociados al mismo.

El precio de boceprevir es el precio de venta de laboratorio (PVL) aprobado para Victrelis® con el descuento del 7,5% según Real Decreto-Ley y sin impuestos, es decir, 699,30 € de coste semanal teniendo en cuenta 2400 mg/día. Los precios de peginterferón alfa-2b y ribavirina se obtuvieron del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos; la herramienta de Excel permite variar los descuentos comerciales aplicados a estos dos medicamentos. Los precios especificados en la herramienta han sido contrastados.

En el AIP se describen dos escenarios: uno en el que las proporciones de cada tipo de paciente (naïve, pretratado) es similar a los incluidos en los ensayos clínicos, y otro escenario donde las proporciones son dinámicas y pueden modificarse según la proporción de pacientes en el medio. El volumen y evolución de la población diana es progresivo y creciente a lo largo del primer año. Por su parte, la duración media y las tasas de discontinuación del tratamiento sí son explicitadas y se basan en los dos ensayos clínicos disponibles para el nuevo medicamento y en la ficha técnica.

Los supuestos incluidos en el modelo quedan descritos de manera justificada y, cuando fue necesario, respondieron a una adaptación a la práctica habitual en España. El modelo resulta fácilmente adaptable a un entorno local aunque su actualización temporal no parece ser tan directa.

La presentación del análisis primario queda suficientemente clara. Sin embargo, la distribución de los pacientes a lo largo del análisis de tres años de duración, aunque sí está especificada, no resulta intuitiva. Asimismo, no se han desarrollado análisis de sensibilidad que permitan evaluar la incertidumbre del modelo.

El modelo ha sido desarrollado y presentado con una herramienta informática de uso amigable para el decisor que permite la adaptación del modelo a contextos específicos. El laboratorio no incluye en su herramienta estimaciones sobre la prevalencia de pacientes con hepatitis C en Canarias.

Estimación del impacto presupuestario en Canarias

Haciendo uso de la herramienta diseñada por el laboratorio se han realizado estimaciones del impacto presupuestario de incluir boceprevir en el sistema sanitario público de Canarias. Previamente se han tenido que establecer una serie de supuestos sobre la prevalencia de la hepatitis C en Canarias y sobre el porcentaje de pacientes naïve, pretratados, con y sin cirrosis.

La prevalencia de hepatitis C en España varía entre el 1% y el 2% de la población según la fuente bibliográfica utilizada [Mühlberger, 2009]. Aproximadamente la mitad de las personas con el VHC tienen diagnóstico y aproximadamente en la mitad de los que tienen diagnóstico, éste se corresponde con VHC genotipo 1. Actualmente no se dispone de datos sobre la prevalencia real de Hepatitis C en Canarias. La prevalencia varía entre regiones y áreas por lo que también pueden darse variaciones entre islas. Puesto que no hay un registro de pacientes en Canarias, no es posible conocer con precisión la cifra actual de pacientes, naïve y pretratados, y entre estos

últimos tampoco se conoce con precisión la distribución de pacientes según su respuesta al tratamiento estándar. Para poder realizar una estimación aproximada se ha consultado a varios servicios de digestivo de hospitales públicos de Canarias. A partir de esta consulta se ha decidido estimar el impacto presupuestario suponiendo unas cifras en Canarias de 600 pacientes susceptibles de ser tratados con boceprevir, 40% naïve y 60% pretratados. En estas estimaciones no se han incluido los pacientes con VIH.

También se ha tenido que establecer, en función de los resultados de los ensayos clínicos, una serie de supuestos con respecto a algunos otros parámetros como el porcentaje de pacientes que discontinuaron en las 4 primeras semanas por falta de tolerancia (7%) o el porcentaje de pacientes naïve que fueron respondedores virales rápidos con elevada respuesta a la terapia estándar alcanzando una carga viral indetectable en la semana 4 de tratamiento y que por tanto dejan de ser candidatos a triple terapia (5%). Estas consideraciones hacen que el gasto en boceprevir sea menor aunque de igual modo estos pacientes tendrán que recibir terapia doble o algún otro tipo de atención sanitaria.

En la siguiente tabla se incluyen estas estimaciones de número de pacientes en cada circunstancia (primeras dos columnas) y el impacto presupuestario de su tratamiento con boceprevir.

Tabla 8. Impacto presupuestario de introducción de boceprevir en Canarias en un año

Tipo de paciente y % en cada circunstancia en Canarias		Terapia	N	Euros		
				PEG+RBV	Boceprevir	Total
Naïve (40%)	Sin cirrosis (80%)	Discontinuación lead-in, F0-F3 (5%)	9	2.862	-	2.862
		ARN-VHC indetectable en semana 4; doble terapia; 48 semanas, F0-F3 (7%)	13	97.028	-	97.028
		Respuesta rápida; triple terapia; 4 + 24 semanas, F0-F3 (51%)	97	377.888	1.461.751	1.839.639
		Respuesta lenta; triple terapia; 4-32-12 semanas, F0-F3 (37%)	72	350.923	1.092.961	1.443.884
	Con cirrosis (20%)	Discontinuación lead-in, F4 (0%)	0	-	-	-
		Triple terapia; 4 + 44 semanas, F4 (100%)	48	229.342	917.956	1.147.298
Pretratados (60%)	Sin cirrosis	Recaedores (40%) Respuesta parcial (25%) Respuesta nula (35%)**	156	916.694	2.855.052	3.771.746
		Triple terapia; 4 + 32 +12 semanas, F0-F3 (62%)	8	2.341	-	2.341
		Discontinuación lead-in, F0-F3 (3%)	88	643.780	2.707.690	3.351.469
		Triple terapia; 4 + 44 semanas, F0-F3 (35%)**				

Boceprevir y Telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica

Tipo de paciente y % en cada circunstancia en Canarias		Terapia	N	Euros		
				PEG+RBV	Boceprevir	Total
Con cirrosis (30%)	Discontinuación lead-in, F4 (5%)	5	1.498	-	1.498	
	Resto, F4 (95%)	103	659.951	2.739.504	3.399.454	
Total incluyendo pacientes con respuesta nula a tratamiento previo**		600	3.282.306	11.775.380	15.057.220	
Total sin incluir pacientes con respuesta nula a tratamiento previo		512	2.638.526	9.067.225	11.705.751	

Resultados obtenidos con la herramienta en Excel diseñada y facilitada por MSD.
 La prevalencia es una estimación, aproximada y sujeta a errores, obtenida tras consulta con varios expertos en Canarias. Se supone que todos los pacientes inician tratamiento en el mismo año.
 Precios:
 Boceprevir: PVL con el descuento del 7,5% según Real Decreto-Ley y sin impuestos: 699,3 € de coste semanal real (para 2400 mg/día)
 Peginterferón: Pegintrón®, 148,21 € de coste semanal real, incluye descuento comercial.
 Ribavirina: 4,20 € de coste semanal real, incluye descuento comercial.
 Los descuentos comerciales han sido facilitados por un hospital público de Canarias.
 **Estimación propia realizada fuera de la herramienta Excel diseñada por MSD. La herramienta no está diseñada para estimar el coste de la medicación de los pacientes pretratados que tuvieron respuesta nula. Esto se debe a que este tipo de pacientes no fueron incluidos en los ensayos con boceprevir. Según las estimaciones realizadas con la ayuda de los especialistas de nuestra región, un 35% (N=88) de los pacientes pretratados no cirróticos tuvieron respuesta nula al tratamiento estándar. Según la ficha técnica de boceprevir estos pacientes podrían recibir el tratamiento largo (4 semanas con terapia estándar y 44 semanas con boceprevir). Esto supondría un coste adicional (no incluido en la tabla) de 38.085 € por paciente (3.351.469 € en 88 pacientes).

Por tanto, haciendo uso de esta herramienta y asumiendo determinados supuestos (600 pacientes iniciando el tratamiento de forma simultánea durante el primer año), se estima en Canarias un impacto presupuestario de alrededor de 12 millones de euros en el primer año (15 millones si se incluyeran los pacientes con respuesta nula). Debe tenerse presente que según vayan siendo tratados y curados los pacientes con hepatitis C, el número de pacientes susceptible de recibir estos nuevos medicamentos irá en disminución. La herramienta desarrollada por el laboratorio permite estimar el impacto presupuestario mensual y anual bajo el supuesto de un escalonamiento progresivo del inicio del tratamiento entre los pacientes.

Por otro lado, debe tenerse presente que existe un coste inevitable ya que los pacientes naïve, de no recibir boceprevir, deberían de recibir al menos la terapia estándar (peginterferón y ribavirina). Bajo los mismos supuestos anteriores, si el 95% de los pacientes naïve recibiera el tratamiento estándar completo (48 semanas; 152 € de coste semanal; el 5% restante discontinúa tras el periodo lead-in según el ensayo clínico SPRINT-2), el impacto presupuestario ascendería a 1.670.000 €.

La herramienta aportada por el laboratorio también permite estimar el número de pacientes que podría tratarse con boceprevir si se contara con un presupuesto fijo, el cual puede ser variado para estudiar distintos escenarios.

Estos análisis brutos cuentan con importantes limitaciones ya que solo tienen en cuenta el coste de la medicación antiviral, sin considerar otros costes, como visitas al médico, ingresos hospitalarios, tratamiento de efectos adversos, etc.

3.3.3. Análisis coste-efectividad

El laboratorio fabricante de Victrelis ha aportado para el presente informe, una evaluación económica a largo plazo de boceprevir, mediante un modelo económico en el que comparan la combinación de PEG, RBV y boceprevir con el estándar actual de tratamiento (combinación de PEG y RBV).

Los autores han desarrollado una evaluación económica a través de la aplicación de un modelo de Markov para cada tipo de paciente (naïve o previamente tratado) con un horizonte temporal de toda la vida del paciente y utilizando los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de efectividad. Cada modelo desarrollado consta de dos partes: la primera simula el periodo de tratamiento y posterior evaluación de la RVS y la segunda simula la progresión natural de la enfermedad en los pacientes que no alcanzan la curación. El análisis se realiza utilizando la perspectiva del sistema sanitario español y se aplica un descuento del 3% tanto a costes como a utilidades. Los grupos de pacientes considerados para esta evaluación económica han sido pacientes adultos con hepatitis C y genotipo 1 no tratados previamente y pacientes que fracasaron al tratamiento con PEG y RBV. Para el diseño del modelo de Markov los autores se basan en los ensayos clínicos fase III SPRINT-2 (pacientes naïve) y RESPOND-2 (pacientes pretratados), de donde extraen además las características basales y los parámetros clínicos relacionados con el tratamiento incluidos en el modelo (eficacia de los tratamientos, tasas de discontinuación, efectos adversos). Los autores realizan análisis de sensibilidad univariante sobre los parámetros que consideran con mayor incertidumbre: probabilidades de transición, coste de los estados de salud, utilidades, tasa de descuento.

En cuanto al resto de parámetros del modelo, la mayor parte se extrae de la literatura aunque no se especifica si se ha realizado una búsqueda exhaustiva. En todos los parámetros se utilizan datos españoles y, cuando fue necesario, se realizan estimaciones a partir de datos americanos, como en el caso de la probabilidad de transplante de un paciente cirrótico. Los costes se analizan bajo dos escenarios distintos: uno en el que se tiene en cuenta el PVL y otro en el que se aplica a este precio el descuento oficial del 7,5% (medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010) y los descuentos que actualmente están siendo aplicados en los hospitales sobre PEG y RBV (no se especifica el valor de este último descuento); no se incluyen impuestos en ningún caso. Además, se tienen en cuenta los costes de monitorización (visita al especialista, visitas de seguimiento, tests de laboratorio, análisis para la determinación de ARN-VHC y determinación de la hormona estimulante del tiroides). Todos estos costes, se extraen de un único estudio español y se expresan en euros de 2010. En el caso de las utilidades utilizadas en el modelo, éstas se estiman a partir de un estudio no español en el que no se comparaban las mismas estrategias de tratamiento.

En esta evaluación económica los autores distinguen 5 grupos de pacientes: Pacientes naïve no cirróticos (RCEI = 12.326 €/AVAC), pacientes naïve cirróticos (RCEI = 132.439 €/AVAC), pacientes naïve (conjunto) (RCEI = 13.527 €/AVAC), pacientes pretratados cirróticos (RCEI = 3.970 €/AVAC), pacientes pretratados no cirróticos (RCEI = 13.350 €/AVAC), pacientes pretratados respondedores no nulos (RCEI = 10.030 €/AVAC) y pacientes pretratados (conjunto) (RCEI = 9.991 €/AVAC). En los resultados existe una gran diferencia entre los pacientes cirróticos (tanto naïves como pretratados)

respecto de los no cirróticos. Esta diferencia es explicada por los autores por la excesiva incertidumbre en las estimaciones de las diferencias de los tratamientos debida al pequeño número de pacientes con cirrosis estudiados en los ensayos. Los autores concluyen, de manera general, que el uso de boceprevir es eficiente con costes por AVAC de entre 11.000 - 12.000 € en aquellos grupos de pacientes en los que la precisión es mayor.

Este modelo es una adaptación al entorno español del mismo modelo presentado ante otras agencias como el NICE, y que resultó en la recomendación de boceprevir para el tratamiento de la hepatitis C al tener una relación coste/beneficio favorable [NICE 2012]. El NICE consideró razonable que la decisión sobre el uso de boceprevir se basara en la modelización de la población total con independencia de su grado de fibrosis inicial tanto en pacientes naïve como pretratados. No obstante, se ha procedido a la valoración crítica del modelo. Basándose en el listado de comprobación de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas aplicadas a las tecnologías sanitarias de López Bastida et al [López Bastida, 2008], la presente evaluación tiene varias debilidades.

La pregunta de investigación y los objetivos del estudio están claramente definidos, se justifica la opción a comparar y las medidas de resultado son clínicamente relevantes. Por el contrario, no se aportan amplios detalles del modelo y no se informa por separado de unidades de recursos consumidos y de costes unitarios. No se especifica si el estudio fue revisado por expertos. En cuanto a los parámetros del modelo, se detallan las fuentes bibliográficas utilizadas, en su mayor parte de estudios con población española, exceptuando los valores para las utilidades. En el estudio se realiza un análisis de sensibilidad aunque de tipo univariante. No se ha realizado un análisis de sensibilidad probabilístico adaptado al entorno español aunque sí fue realizado en el modelo original presentado al NICE.

4. TELAPREVIR (INCIVO®)

Nombre comercial: INCIVO 375 mg comprimidos recubiertos con película

Composición: 375 mg de telaprevir (no contiene lactosa)

Indicación: INCIVO, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis):

- que no han recibido ningún tratamiento previo (naïve);
- que han recibido tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina, incluidos pacientes recaedores, respondedores parciales o con respuesta nula.

Posología y forma de administración: El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica. Incivo debe ser administrado en combinación con peginterferón alfa-2a o 2b y ribavirina durante 12 semanas. La dosis recomendada de Incivo es 750 mg (2 comprimidos de 375 mg) administrados por vía oral cada 8 horas con alimentos; la dosis diaria total es de 6 comprimidos (2250 mg). Telaprevir no requiere refrigeración.

Tipo de paciente y Resultados ARN-VHC		Acción terapéutica
Adultos previamente no tratados (naïve) y pacientes recaedores tras tratamiento previo	Semana 4 y 12: Indetectable	12 semanas: PEG+RBV + telaprevir 13-24 (12 semanas): PEG+RBV Total: 24 semanas
	Semana 4 o 12: Detectable	12 semanas: PEG+RBV + telaprevir 13-48 semana (36 semanas): PEG+RBV Total: 48 semanas
	Con cirrosis (independientemente de ARA-VHC)	12 semanas: PEG+RBV + telaprevir 13-48 semana (36 semanas): PEG+RBV Total: 48 semanas
Adultos previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo		12 semanas: PEG+RBV + telaprevir 13-48 semana (36 semanas): PEG+RBV Total: 48 semanas
Se recomienda interrumpir todo el tratamiento si el ARN-VHC es > 1.000 UI/ml en la semana 4 o en la semana 12.		
Esta tabla es un resumen que no sustituye en ningún caso a la ficha técnica de los medicamentos mencionados. Para mayor detalle sobre posología, incluidas reglas de parada, y forma de administración se ruega acudir a la ficha técnica.		

Laboratorio: Janssen-Cilag International N.V.

Fecha de primera autorización en España: 30 de septiembre de 2011

4.1. EFICACIA CLÍNICA DE TELAPREVIR

4.1.1. Telaprevir para pacientes naïve

Método

El estudio ADVANCE es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico doble ciego en el que se evaluaba la eficacia de telaprevir en combinación con peginterferón alfa-2a (PEG2a) y ribavirina (RBV) en sujetos con VHC no tratados previamente. Los sujetos fueron aleatorizados en tres brazos con una razón 1:1:1. Se efectuó estratificación de acuerdo al genotipo del VHC (1a, 1b o desconocido) y al nivel basal de carga viral (<800.000 IU/ml o ≥800.000 IU/ml). Los pacientes de los 3 brazos recibieron los siguientes regímenes de tratamiento: un grupo de control (PR) (PEG2a + RBV + placebo durante 12 semanas y PEG2a + RBV durante 36 semanas) y dos grupos experimentales (grupos T12PR y T8PR) que recibieron terapia guiada por respuesta. El grupo T12PR recibió tratamiento con PEG2a + RBV + telaprevir durante 12 semanas; seguido de PEG2a + RBV durante 12 ó 36 semanas dependiendo de si los niveles de ARN-VHC eran indetectables en las semanas 4 y 12 o detectables en alguna de esas mediciones. El grupo T8PR recibió PEG2a + RBV + telaprevir durante 8 semanas y PEG2a + RBV + placebo durante 4 semanas; seguido de PEG2a + RBV durante 12 ó 36 semanas dependiendo de los niveles de ARN-VHC al igual que en el grupo T12PR.

En los tres grupos se aplicó una regla de parada que interrumpía el tratamiento en aquellos pacientes que no tenían una respuesta adecuada. La principal medida de resultado fue el porcentaje de pacientes con RVS; el resto de medidas de resultados utilizadas se recogen en la tabla 10.

Tabla 9. Principales características del estudio ADVANCE [Jacobson et al, 2011]

Diseño	Ensayo clínico en fase III con tres brazos, aleatorizado (1:1:1), controlado con placebo, con doble enmascaramiento y multicéntrico
Intervenciones	<p>Grupo T12PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 semanas: PEG2a + RBV + telaprevir - 12 semanas (semanas 13 a 24): PEG2a + RBV (si ARN-VHC indetectable en semanas 4 y 12) - 36 semanas (semana 13 a 48): PEG2a + RBV (si ARN-VHC detectable en semanas 4 o 12) <p>Grupo T8PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 semanas: PEG2a + RBV + telaprevir - 4 semanas (semanas 9 a 12): PEG2a + RBV + placebo - 12 semanas (semanas 13 a 24): PEG2a + RBV (si ARN-VHC indetectable en semanas 4 y 12) - 36 semanas (semana 13 a 48): PEG2a + RBV (si ARN-VHC detectable en semanas 4 o 12) <p>Grupo PR (grupo control):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 semanas (semanas 1 a 12): PEG2a + RBV + placebo - 36 semanas (semanas 13 a 48): PEG2a + RBV

	<p>Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEG2b: Peginterferón alfa-2a: 180 µg, 1 vez a la semana, administrado subcutáneamente - RBV: Ribavirina: 1000 mg/día en pacientes con peso inferior a 75 kg o 1200 mg/día en pacientes con 75 kg o más de peso, administrado oralmente - Telaprevir: 750 mg cada 8 horas, administrado oralmente
Pacientes	<p>Criterios de inclusión: Pacientes entre 18 y 70 años infectados por VHC genotipo 1 con evidencia de hepatitis crónica. Los pacientes con cirrosis hepática compensada fueron elegibles.</p> <p>Criterios de elegibilidad adicionales: Seronegatividad para el antígeno de superficie de hepatitis B, ausencia de anticuerpos contra los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2, tener un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$, un recuento de plaquetas $\geq 90.000/\text{mm}^3$ y un nivel de hemoglobina ≥ 12 g/dl para las mujeres y 13 g/dl para los hombres.</p> <p>Criterios de exclusión: Los pacientes fueron excluidos si tenían enfermedad hepática descompensada, enfermedad hepática por otras causas, o carcinoma hepatocelular.</p> <p>Pacientes aleatorizados: N=1095; 1088 recibieron al menos una dosis.</p> <p>Grupo T12PR (N=363): 214 hombres y 149 mujeres; edad media: $46,5 \pm 10,8$ Grupo T8PR (N=364): 211 hombres y 153 mujeres; edad media: $47,0 \pm 10,9$ Grupo PR (N=361): 211 hombres y 150 mujeres; edad media: $46,8 \pm 10$ años En todos los grupos la edad mediana fue: 49 años</p> <p>El 20% de los pacientes tenía un grado de fibrosis 3 ó 4.</p>
Análisis y medidas de resultados	<p>Principal medida de resultado: Proporción de pacientes con Respuesta Viral Sostenida (RVS), definida como niveles plasmáticos de ARN-VHC indetectables en la semana 24 de seguimiento (tras la última dosis planeada de tratamiento).</p> <p>Los niveles del ARN-VHC se midieron el día 1 y en las semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 36, 40 y 48; y en las visitas de seguimiento a las 4 semanas de finalizar el tratamiento, y en las semanas 60 y 72.</p> <p>Medidas de resultado secundarias: -Proporción de pacientes con ARN-VHC indetectables en la semana 72; en la semana 4, 12 o ambas; al final del tratamiento; 12 semanas después de la última dosis de tratamiento. -Proporción de recaídas.</p> <p>Otros objetivos: -Seguridad -Se realizaron análisis de subgrupos predefinidos para la principal medida de resultado</p> <p>Los análisis de la eficacia y la seguridad incluyeron los datos de todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente y que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento en el estudio.</p>

Resultados

Un mayor número de pacientes en los grupos T12PR o T8PR en comparación con el grupo PR o control, obtuvieron RVS (75% y 69%, respectivamente, frente a 44%; $p < 0,001$). Un 58% de los pacientes tratados con telaprevir fueron elegibles para recibir 24 semanas de tratamiento total. El análisis por subgrupos también encontró diferencias significativas de RVS a favor de los grupos que recibieron telaprevir en comparación con grupo control, salvo en dos circunstancias de especial relevancia: en el subgrupo de pacientes con niveles basales de carga viral inferiores a 800.000 IU/ml y en pacientes con cirrosis. En ambos casos los intervalos de confianza alcanzan el valor 0 significando incertidumbre sobre la eficacia de telaprevir en términos de RVS. Otros resultados se recogen en la tabla 10.

Los resultados concluyeron que el tratamiento recibido por el grupo T8PR no aportaba un beneficio extra con respecto al tratamiento probado en el grupo T12PR por lo que es el tratamiento de 12 semanas el aprobado según ficha técnica.

Tabla 10. Tasas (%) de pacientes según respuesta obtenida. Estudio ADVANCE [Jacobson et al, 2011]

	T12PR N=363	T8PR N=364	PR (control) N=361
ARN-VHC indetectable durante el periodo de tratamiento			
En la semana 4	68	66	9
En las semanas 4 y 12	58	57	8
ARN-VHC indetectable al final del periodo de tratamiento	87	81	63
Respuesta viral sostenida			
Todos los pacientes	75	69	44
Pacientes con ARN-VHC indetectable en semanas 4 y 12	89	83	97
Pacientes con ARN-VHC detectable en semanas 4 o 12	54	50	39
Pacientes con ARN-VHC indetectable en semana 4	84	78	94
Pacientes con ARN-VHC detectable en semana 4	56	51	39
Pacientes con ARN-VHC indetectable en semana 72	73	67	44
Recaída entre pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento			
Todos los pacientes	9	9	28
Pacientes que completaron el tratamiento	6	7	27

4.1.2. Telaprevir para pacientes pretratados

Método

El estudio REALIZE es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico doble ciego en el que se evaluaba la eficacia de telaprevir en combinación con peginterferón alfa-2a (PEG2a) y ribavirina (RBV) en sujetos con VHC tratados previamente. Los sujetos

fueron aleatorizados en tres brazos con una razón 2:2:1. Se efectuó estratificación de acuerdo al nivel basal de carga viral (<800.000 IU/ml o ≥800.000 IU/ml) y al tipo de respuesta previa a peginterferón + ribavirina (no respuesta, respuesta parcial o recaída). Los pacientes de los 3 brazos recibieron los siguientes regímenes de tratamiento: un grupo de control (PR48) (PEG2a + RBV + placebo durante 16 semanas y PEG2a + RBV durante 32 semanas) y dos grupos experimentales (grupos T12PR48 y grupo Lead-in T12PR48). El grupo T12PR48 recibió tratamiento con PEG2a + RBV + telaprevir durante 12 semanas, seguido de PEG2a + RBV + placebo durante 4 semanas y PEG2a + RBV durante 32 semanas. Un tercer grupo experimental (Lead-in T12PR48) comenzó con un periodo de lead-in de 4 semanas en el que recibieron PEG2a + RBV + placebo, seguido de PEG2a + RBV + telaprevir durante 12 semanas y PEG2a + RBV durante 32 semanas.

En los tres grupos se aplicó una regla de parada que interrumpía el tratamiento en aquellos pacientes que no tenían una respuesta adecuada. Los pacientes que interrumpían el tratamiento con telaprevir debido a la regla de parada fueron considerados como fallo terapéutico. La principal medida de resultado fue el porcentaje de pacientes con RVS; el resto de medidas de resultados utilizadas se recogen en la tabla 12.

Tabla 11. Principales características del estudio REALIZE [Zeuzem et al, 2011]

Diseño	Ensayo clínico en fase III con tres brazos, aleatorizado (2:2:1), controlado con placebo, con doble enmascaramiento y multicéntrico
Intervenciones	<p>Grupo T12PR48:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 semanas: PEG2a + RBV + telaprevir - 4 semanas (semanas 9 a 12): PEG2a + RBV + placebo - 32 semanas (semanas 13 a 48): PEG2a + RBV <p>Grupo Lead-in T12PR48:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 semanas: PEG2a + RBV + placebo - 12 semanas (semanas 5 a 16): PEG2a + RBV + telaprevir - 32 semanas (17 a 48): PEG2a + RBV <p>Grupo PR48 (grupo control):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16 semanas (semanas 1 a 12): PEG2a + RBV + placebo - 32 semanas (semanas 13 a 48): PEG2a + RBV <p>Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEG2b: Peginterferón alfa-2a: 180 µg, 1 vez a la semana, administrado subcutáneamente - RBV: Ribavirina: de 1000 a 1200 mg/día, administrado oralmente - Telaprevir: 750 mg cada 8 horas, administrado oralmente

<p>Pacientes</p>	<p>Criterios de inclusión: Pacientes entre 18 y 70 años infectados por VHC genotipo 1; sin respuesta o respuesta parcial o que hubieran tenido una recaída después de una respuesta inicial a terapia previa con peginterferón + ribavirina a pesar de recibir por lo menos un 80% de la dosis prevista; tener bien caracterizados los datos sobre el tratamiento previo.</p> <p>Criterios de elegibilidad adicionales: Tener un test ARN-VHC detectable, haberse sometido a una biopsia hepática en los 18 meses antes del cribado, tener un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1200/\text{mm}^3$, un recuento de plaquetas $\geq 90.000/\text{mm}^3$ y un nivel de hemoglobina $\geq 12 \text{ g/dl}$ para las mujeres y 13 g/dl para los hombres.</p> <p>Criterios de exclusión: Los pacientes fueron excluidos si tenían enfermedad hepática descompensada, enfermedad hepática por otras causas, o cáncer activo. No se excluyeron pacientes con cirrosis hepática.</p>
	<p>Pacientes aleatorizados: N=663; 662 recibieron al menos una dosis.</p> <p>Grupo T12PR48 (N=266): 183 hombres (69%); edad media: 51, rango: 23-69 Grupo Lead-in T12PR48 (N=264): 189 hombres (72%); edad media: 51, rango: 24-70 Grupo PR48 (N=133): 88 hombres (67%); edad media: 50, rango: 21-69 años</p> <p>El 44% de los pacientes recaedores tenía un grado de fibrosis 3 ó 4. Entre los respondedores parciales, el 51% de los pacientes que tomaron telaprevir y el 37% del grupo control tenía un grado de fibrosis 3 ó 4. Entre los respondedores nulos, el 60% de los pacientes que tomaron telaprevir y el 51% del grupo control tenía un grado de fibrosis 3 ó 4.</p>
<p>Análisis y medidas de resultados</p>	<p>Principal medida de resultado: Proporción de pacientes con Respuesta Viral Sostenida (RVS), definida como niveles plasmáticos de ARN-VHC indetectables en la semana 24 de seguimiento (tras la última dosis planeada de tratamiento).</p> <p>Los niveles del ARN-VHC se midieron el día 3 y en las semanas 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48 y 72.</p> <p>Medidas de resultado secundarias: -Efecto del periodo de lead-in sobre la RVS -Proporción de pacientes con ARN-VHC indetectables en la semana 4 y 8 -Proporción de recaídas -Cambio desde línea base en log₁₀ del nivel de ARN-VHC.</p> <p>Otros objetivos: -Seguridad -Se realizaron análisis de subgrupos predefinidos para la principal medida de resultado (según estado de la fibrosis del hígado y la carga viral basal)</p> <p>Los análisis de la eficacia y la seguridad incluyeron los datos de todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente y que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento en el estudio.</p>

Resultados

La tasa de pacientes con RVS fue significativamente mayor en los dos grupos que recibieron telaprevir en comparación con el grupo control para el conjunto de todos

los pacientes, para los pacientes que habían sufrido una recaída tras el tratamiento previo, para los pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo y también en los pacientes que no habían obtenido respuesta al tratamiento previo ($p < 0,001$ en todas las comparaciones). En todo el conjunto de pacientes las tasas de RVS fueron del 64% en el grupo T12PR48, 66% en el grupo que recibió el tratamiento estándar (PEG + RBV) durante el periodo de lead-in y un 17% en grupo control.

El análisis de subgrupos mostró que el estado de la fibrosis hepática tuvo un efecto significativo sobre los resultados en términos de mayores tasas de RVS, a favor de los grupos que tomaron telaprevir, especialmente entre los pacientes sin respuesta o con respuesta parcial al tratamiento previo.

Puesto que no se encontraron diferencias entre los dos grupos que recibieron telaprevir, se concluyó que el periodo de lead-in no aportaba un beneficio extra con respecto al tratamiento probado en el grupo T12PR48. Esto hizo que el esquema de tratamiento recibido por el grupo lead-in T12PR48 no esté aprobado según ficha técnica.

Tabla 12. Tasas (%) de pacientes con RVS. Estudio REALIZE [Zeuzem et al, 2011]

	T12PR48 N=266	Lead-in T12PR48 N=264	PR48 (control) N=132
Todos los pacientes	64	66	17
Pacientes con recaída previa			
Todos los pacientes	83	88	24
Pacientes con fibrosis con muchos septos o cirrosis	84	85	13
Pacientes con respuesta parcial previa			
Todos los pacientes	59	54	15
Pacientes con fibrosis con muchos septos o cirrosis	44	40	10
Pacientes sin respuesta previa			
Todos los pacientes	29	33	5
Pacientes con fibrosis con muchos septos o cirrosis	28	22	5

4.1.3. Calidad metodológica de los ensayos clínicos

Los estudios ADVANCE y REALIZE son ensayos clínicos que dan respuesta a una pregunta concreta, claramente formulada que hace uso de un procedimiento de aleatorización con ocultamiento de la asignación así como cegamiento durante el desarrollo del ensayo. Los resultados se midieron de forma estandarizada, válida y reproducible, con un seguimiento completo para la mayoría de la muestra y datos analizados por intención de tratar. Aunque la medida de resultado principal es la relevante (pacientes con respuesta viral sostenida a los 24 semanas de finalizado el tratamiento o pacientes curados), los ensayos no informaron de una medida de resultado deseable, la calidad de vida relacionada con la salud. Ambos estudios alcanzaron el tamaño muestral estimado.

Las características basales de los grupos estuvieron bien balanceadas excepto en el estudio ADVANCE donde se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo T12PR y el grupo control en el índice de masa corporal ($p=0,02$). En ninguno de los dos estudios se ofrecen los datos basales por centros debido a que el número de centros participantes era elevado, 123 en el estudio ADVANCE y varios centros en 17 países en el estudio REALIZE.

Tabla 13. Valoración de la calidad metodológica de los ensayos clínicos ADVANCE y REALIZE [Jacobson et al, 2011; Zeuzem et al, 2011]

Pregunta		ADVANCE Jacobson et al, 2011	REALIZE Zeuzem et al, 2011
1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A	
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A	
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	NI	A
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	A	
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	B	A
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A	
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A	
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 1088/1095 (99,36%)	A 662/663 (99,85%)
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A Análisis por intención de tratar: pacientes que recibieron al menos 1 dosis de un medicamento en estudio	
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	NI	

A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente; NI: No se informa.
Para la valoración de la calidad metodológica se utilizó el instrumento del Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

4.1.4. Otros estudios

Según ficha técnica “no hay datos del uso de Incivo® en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes previamente tratados” (en lugar de peginterferón alfa-2a que fue el utilizado en los dos ensayos principales). Sí existe un ensayo en fase II abierto en el que se estudia la combinación de telaprevir con ribavirina y peginterferón alfa-2b en pacientes naïve [Marcellin et al, 2011]. En este estudio se investigaba la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de telaprevir cada

8 horas o cada 12 horas en combinación con peginterferón alfa-2a (N=80) o alfa-2b (N=81). En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de RVS entre los dos conjuntos de pacientes que recibieron un peginterferón u otro. Sin embargo, como se recoge en la ficha técnica de telaprevir, “los pacientes tratados con peginterferón alfa-2b experimentaron con más frecuencia un rebrote viral, y tuvieron menos posibilidades de cumplir los criterios establecidos para acortar la duración total del tratamiento”.

La principal aportación del estudio de Marcellin et al, radica en demostrar eficacias similares entre la administración de telaprevir cada 8 horas (la aprobada en la actualidad en ficha técnica) y cada 12 horas [Marcellin et al, 2011]. Las tasas de RVS para ambas pautas posológicas de telaprevir fueron comparables, con valores de 81-85% y de 82-83%, para las pautas cada 8 horas y cada 12 horas, respectivamente [Marcellin et al, 2011]. Según el laboratorio se encuentra en proceso una modificación de la ficha técnica que incorpore la autorización de 2 tomas al día cada 12 horas. Esto podría aumentar la adherencia, aunque no está demostrado, al ofrecer la posibilidad de coincidir la toma de telaprevir con la de ribavirina.

La ficha técnica de telaprevir también recoge los resultados del estudio ILLUMINATE (ensayo aleatorizado fase III; N=540) que reforzaron los resultados del estudio ADVANCE demostrando que no hay diferencias significativas entre recibir tratamiento durante 24 semanas (RVS = 92%) y durante 48 semanas (RVS = 90%) en pacientes con carga viral indetectable en las semanas 4 y 12 [EMA]. Según la EMA este estudio apoya el uso de la terapia guiada por respuesta en pacientes naïve [EMA].

En la actualidad existen varios ensayos activos en los que se evalúa telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C [clinicaltrials.gov, consultada en febrero de 2012]. Entre los estudios en fase III y fase IV se han identificado 4 ensayos que aún no están reclutando pacientes, 6 ensayos con reclutamiento activo, 3 ensayos activos pero no reclutando actualmente y 3 ensayos ya completados sobre los que todavía no hay resultados publicados. Uno de los ensayos fase III que se está realizando actualmente (VX-950-C211, NCT01241760) compara la pauta posológica de administración cada 8 horas frente a cada 12 horas.

4.2. SEGURIDAD DE TELAPREVIR

4.2.1. Pacientes naïve (ADVANCE)

El 99% de los sujetos del estudio comunicaron algún efecto adverso [Jacobson et al, 2011]. La tasa de efectos adversos serios fue de 9%, 9%, 7% en los grupos T12PR, T8PR y grupo control, respectivamente. De las 4 muertes contabilizadas durante el estudio, 3 correspondieron a los grupos que recibieron telaprevir y después de haber discontinuado el tratamiento (una muerte por suicidio, otra por enfermedad hepática y otra por causa desconocida), el cuarto paciente murió durante el tratamiento (grupo control) por suicidio.

Los efectos adversos más frecuentes en los tres grupos fueron fatiga, prurito y náusea. La incidencia de trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea), prurito, erupción (principalmente eczemas) y anemia se dio un 10% más en los grupos con

telaprevir que en el grupo control. La disminución de la hemoglobina fue más pronunciada en los pacientes que recibieron telaprevir, aspecto que fue reversible con su suspensión. La tasa global de discontinuación del tratamiento debido a los efectos adversos fue del 10% en los grupos T12PR y T8PR, y del 7% en el grupo PR. Las principales causas de discontinuación por evento adverso fueron la anemia y la erupción cutánea. La anemia fue referida en el 19% de los controles y el 38% de los sujetos que recibieron telaprevir. Un total de 17 pacientes en el grupo T12PR, 17 en el grupo T8PR y 6 en el grupo control recibieron transfusiones durante el estudio. La disminución en los niveles de hemoglobina fue más pronunciada en los pacientes que recibieron telaprevir [Jacobson et al, 2011].

4.2.2. Pacientes pretratados (REALIZE)

Los efectos adversos más frecuentes en los grupos que recibieron telaprevir fueron fatiga, prurito, eczema, náusea, sintomatología pseudogripal, anemia y diarrea. Los eventos adversos graves (12%) y aquellos que llevaron a discontinuación (13%) fueron más frecuentes en los grupos que recibieron telaprevir, en comparación con el grupo control (5 y 3% respectivamente). El principal efecto adverso que llevó a discontinuación de telaprevir fue el eczema (22 pacientes) seguido de la anemia (5 pacientes).

4.2.3. Resultados globales

La adición de telaprevir conlleva un aumento de los efectos adversos y de los eventos adversos graves con respecto al tratamiento estándar (peginterferón y ribavirina). El eczema es el efecto adverso más importante y la mayor causa de discontinuación. El otro efecto adverso importante es la anemia la cual puede ser gestionada mediante una disminución de la dosis de ribavirina. Según la Agencia Europea del Medicamento el laboratorio ha tenido en cuenta todos estos riesgos que están contenidos de forma adecuada en la ficha técnica y en el plan de gestión de riesgos.

4.3. COSTE DE TELAPREVIR

4.3.1. Coste de la medicación

Una caja de Incivo 375 mg comprimidos recubiertos con película contiene 168 comprimidos y tiene un PVL de 8.870 €, 8.205,12 € con el descuento del 7,5% en aplicación del Real Decreto-Ley 8/2010. Suponiendo que los pacientes toman la dosis recomendada de 2250 mg/día, el coste del tratamiento completo (incluyendo peginterferon y ribavirina) variaría de 28.000 € (pacientes naïve, sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en semanas 4 y 12) a 31.400 € (resto de pacientes, incluidos pacientes con cirrosis y con respuesta parcial o nula al tratamiento previo). La siguiente tabla recoge la estimación del coste dependiendo del tipo de paciente y la terapia recibida.

Tabla 14. Coste del tratamiento completo de un paciente con la triple terapia (peginterferón + ribavirina + telaprevir)

Boceprevir y Telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica

Tipo de paciente		Terapia	Coste de todo el tratamiento por paciente (€)
Adultos previamente no tratados (naïve) y pacientes recaedores tras tratamiento previo	Con ARN-VHC indetectable en semana 4 y 12	12 semanas: PEG+RBV + telaprevir 12 semanas: PEG+RBV Total: 24 semanas	28.004
	Con ARN-VHC detectable en semana 4 o 12	12 semanas: PEG+RBV + telaprevir 36 semanas: PEG+RBV Total: 48 semanas	31.392
	Con cirrosis		
Adultos previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo			
<p>Supuestos:</p> <p>Telaprevir: dosis recomendada de 750 mg (2 comprimidos de 375 mg) administrados por vía oral cada 8 horas con alimentos; dosis diaria total es de 6 comprimidos (2250 mg). PVL - 7,5% de descuento = 2.051,28 €, coste semanal.</p> <p>PEG: Peginterferón alfa-2a (Pegasys®): 180 µg, 1 vez a la semana, administrado subcutáneamente. PVL - descuentos comerciales = 136,99 €, coste semanal.</p> <p>RBV: Ribavirina (Especialidad Farmacéutica Genérica): 600 - 1400 mg al día, dependiendo del peso corporal, dividido en 2 dosis por la mañana y por la tarde, administrado oralmente. Suponiendo pacientes de entre 80 y 85 kg se requeriría 1200 mg/día. PVL de caja de 168 comprimidos de 200 mg - descuentos comerciales = 4,20 €, coste semanal.</p> <p>Nota:</p> <p>(1) Se ha supuesto pacientes con peso similar a la media de los grupos incluidos en los ensayos clínicos. En los ensayos de telaprevir se utilizó peginterferón alfa-2a (Pegasys®) y ribavirina (Copegus®). En pacientes con el peso supuesto en estas estimaciones, el coste unitario de una jeringuilla de peginterferón alfa-2a es igual al coste de una pluma de peginterferón alfa-2b, por lo que los datos estimados son válidos para uno u otro peginterferón.</p> <p>(2) Los descuentos comerciales han sido facilitados por un hospital público de Canarias.</p>			

Esta estimación se corresponde con el coste de recibir un tratamiento completo de telaprevir en Canarias aplicando el descuento del 7,5% sobre telaprevir. Se incluyen los descuentos comerciales aplicados a peginterferón o ribavirina en los hospitales públicos de Canarias [Comunicación personal]. No se incluyen el coste de efectos adversos, administración y otros costes directos sanitarios. Tampoco se ha tenido en cuenta la estimación de aquellos pacientes que abandonan el tratamiento con telaprevir debido a la regla de parada o a efectos adversos.

4.3.2. Análisis de impacto presupuestario

El laboratorio no ha presentado un análisis de impacto presupuestario como tal pero sí un modelo en Excel en el que se comparan costes y eficacias de telaprevir y boceprevir y que permite estimar el impacto presupuestario de introducir estos dos medicamentos. En este análisis sólo se incluyen los costes de los medicamentos (Incivo®, Victrelis®, Pegasys® y Ribavirina TEVA®), según PVL sobre los que se pueden aplicar descuentos comerciales variables así como optar por incluir el IVA del 4% o no. Un supuesto importante del análisis es que asume que la eficacia de boceprevir en pacientes con respuesta nula (desconocida al no incluirse estos pacientes en los ensayos de fase III) es igual a la eficacia de telaprevir en ese tipo de pacientes. En la siguiente tabla se incluyen las estimaciones para Canarias del número de pacientes en cada circunstancia (suponiendo 600 pacientes, 40% naïve y 60% pretratados), y el impacto presupuestario de su tratamiento con boceprevir y telaprevir haciendo uso de la herramienta presentada por el laboratorio fabricante de telaprevir y suponiendo descuentos comerciales y ausencia de IVA.

Tabla 15. Impacto presupuestario de introducción de telaprevir y boceprevir en Canarias en un año

Tipo de paciente	Coste de tratamiento (€)			Total pacientes tratados	
	Telaprevir	Boceprevir	Diferencia (Telaprevir - Boceprevir)	N	%
Naïve	7.059.237	6.195.296	863.941	240	40%
Con recaída	4.258.032	4.344.184	-86.152	144	40% sobre pretratados
Respuesta parcial	2.825.323	2.715.115	110.208	90	25% sobre pretratados
Respuesta nula	3.955.452	4.730.836	-775.384	126	35% sobre pretratados
Todos los pacientes	18.098.045	17.985.432	112.612	600	100%

Resultados obtenidos con la herramienta en Excel diseñada y facilitada por Janssen-Cilag.
 La prevalencia es una estimación, aproximada y sujeta a errores, obtenida tras consulta con varios expertos en Canarias. Se supone que todos los pacientes inician tratamiento en el mismo año.
 Precios:
 Boceprevir: PVL con el descuento del 7,5% según Real Decreto-Ley y sin impuestos: 699,30 € de coste semanal (para 2400 mg/día)
 Telaprevir: PVL con el descuento del 7,5% según Real Decreto-Ley y sin impuestos: 2.051,28 € de coste semanal
 Peginterferón: Pegasys®, 136,99 € de coste semanal, incluye descuento comercial.
 Ribavirina: Ribavirina, 4,20 € de coste semanal, incluye descuento comercial.
 Los descuentos comerciales han sido facilitados por un hospital público de Canarias.

Como vemos el impacto presupuestario de introducir telaprevir o boceprevir sería similar y aproximado a 18 millones de euros. Esta cifra es superior a la estimada en el apartado de análisis de impacto presupuestario de boceprevir porque en aquél el instrumento de análisis era otro y se tenía en cuenta la interrupción del tratamiento en pacientes no respondedores.

De nuevo, debe tenerse presente que existe un coste inevitable, ya que los pacientes naïve, de no recibir telaprevir, deberían de recibir al menos la terapia estándar (peginterferón y ribavirina). Si el 100% de los pacientes naïve (240 pacientes) recibiera el tratamiento estándar completo (48 semanas; 141 € de coste semanal), el impacto presupuestario ascendería a 1.625.000 €.

La herramienta aportada por el laboratorio también permite estimar el número de pacientes que podría curarse o no curarse con boceprevir y telaprevir si se contara con un presupuesto fijo. La herramienta permite estimar estas cifras para distintos presupuestos.

Estos análisis brutos tienen importantes limitaciones ya que solo tienen en cuenta el coste de la medicación antiviral; no tienen en cuenta otros costes como visitas al médico, ingresos hospitalarios, tratamiento de efectos adversos, interrupciones de tratamiento por diversos motivos (por propia decisión, por efectos adversos o por las reglas de parada incluidas en el patrón de manejo de los inhibidores de la proteasa), etc. Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con cautela.

4.3.3. Análisis coste-efectividad

El laboratorio fabricante de Incivo® ha aportado para este informe un análisis económico de telaprevir en Excel. Se trata de un análisis en el que se comparan los costes farmacológicos de las alternativas de tratamiento (terapia estándar, terapia triple incluyendo telaprevir y terapia triple incluyendo boceprevir) con sus respectivas eficacias en términos de pacientes con RVS obtenidas de diferentes ensayos clínicos. En el análisis se incluyen los distintos tipos de pacientes con hepatitis C genotipo 1: pacientes naïve, pacientes pretratados, pacientes pretratados con recaída, pacientes pretratados con respuesta parcial, pacientes pretratados con respuesta nula. Se compara telaprevir con el otro medicamento recientemente aprobado, boceprevir. En ambos casos se combina con PEG y RBV. El horizonte temporal es de corto plazo (72 semanas) y viene condicionado por la principal medida de resultado utilizada en el análisis, número de pacientes con RVS. Las fuentes de información utilizadas para la eficacia fueron los ensayos clínicos fase III SPRINT-2 (pacientes naïve, boceprevir), RESPOND-2 (pacientes pretratados, boceprevir), ADVANCE (pacientes naïve, telaprevir) y REALIZE (pacientes pretratados, telaprevir).

La perspectiva del análisis es la del sistema sanitario español aunque incompleta ya que no se incluyen todos los costes directos sanitarios relevantes: solo se incluyen los costes de la medicación antiviral; no se incluyen los costes de monitorización del paciente (visitas, pruebas), el coste del tratamiento de los eventos adversos, el coste del rescate de los pacientes que no consiguen RVS, el coste de la progresión de la enfermedad. Los costes de boceprevir y telaprevir se estiman según PVL con el descuento oficial del 7,5% (medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010) y según dosis de ficha técnica. La herramienta permite incluir o no incluir el 4% de IVA. También se incluye el coste de peginterferón y ribavirina y es posible aplicar descuentos comerciales a los precios. Los costes se expresan en euros de 2011. La herramienta permite realizar cambios en las variables (costes de medicación, distribución de pacientes a tratar o tasas de eficacia según la población de pacientes a tratar) y así observar cambios en los resultados como si se tratara de una evaluación económica.

Los resultados de las estimaciones del laboratorio se presentan en la tabla 16. En todos los casos la eficacia con telaprevir es superior a la eficacia con boceprevir. Según sus estimaciones el tratamiento con telaprevir es más caro que el tratamiento con boceprevir en pacientes naïve y pacientes pretratados con respuesta parcial. Los resultados favorecen a telaprevir frente a boceprevir ya que las RCEI de telaprevir frente a terapia estándar son siempre menores que las RCEI de boceprevir frente a terapia estándar. La menor de las ratios se da en pacientes con recaída previa tratados con telaprevir (36.715 € por pacientes adicional con RVS) y la mayor de las ratios en pacientes con respuesta nula previa tratados con boceprevir (122.342 € por pacientes adicional con RVS).

Tabla 16. Relación coste-efectividad incremental por tipo de paciente

Comparación	Eficacia incremental	Coste incremental	RCEI (€/paciente con RVS)
Naïve			
Telaprevir + PR vs PR	32,5%	22.636	69.588
Boceprevir + PR vs PR	27,0%	19.037	70.577
Pretratados con recaída			
Telaprevir + PR vs PR	62,1%	22.793	36.715
Boceprevir + PR vs PR	42,2%	23.391	55.399
Pretratados con respuesta parcial			
Telaprevir + PR vs PR	46,4%	24.615	53.039
Boceprevir + PR vs PR	39,2%	23.391	59.685
Pretratados con respuesta nula			
Telaprevir + PR vs PR	25,2%	24.615	97.874
Boceprevir + PR vs PR	25,2%	30.769	122.342
PR: Peginterferón + Ribavirina; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; RVS: Respuesta viral sostenida. * Suponiendo que en pacientes pretratados con respuesta nula se le asigna a boceprevir la misma eficacia incremental que ofrece la triple terapia con telaprevir vs la terapia estándar. Este supuesto es necesario porque en los ensayos de boceprevir no se incluían pacientes con respuesta nula. Adaptado de información facilitada por Janssen-Cilag.			

Adicionalmente el laboratorio realiza estimaciones según el genotipo del paciente: con genotipo CC, TT o CT de la IL28B (véase tabla 17). Este análisis es importante si tenemos en cuenta las recomendaciones hechas por la AEMPS [AEMPS 2012] (véase apartado 6 de este informe). Según estas recomendaciones los pacientes con genotipo CC deberían recibir únicamente terapia estándar.

Tabla 17. Relación coste-efectividad incremental según genotipo de la IL28B

IL28	RCEI (€/paciente con RVS)	
	Telaprevir + PR vs PR	Boceprevir + PR vs PR
CC	83.343	515.453
CT	49.732	52.012
TT	46.475	68.638
PR: Peginterferón + Ribavirina; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; RVS: Respuesta viral sostenida. Información facilitada por Janssen-Cilag.		

Este instrumento Excel no puede ser valorado como evaluación económica puesto que no viene acompañado de una explicación del método y los resultados no están suficientemente descritos en la documentación aportada. No obstante, el análisis realizado tiene algunas limitaciones que los propios autores señalan, entre ellas las siguientes:

- La eficacia se ha tomado de ensayos clínicos en los que no se comparaban de forma directa los medicamentos incluidos en la evaluación económica como alternativas en comparación por lo que no es posible realizar un análisis coste-efectividad mediante comparaciones directas.
- No se tienen en cuenta las interrupciones de tratamiento por diversos motivos (por propia decisión, por efectos adversos o por las reglas de parada incluidas en el patrón de manejo de los inhibidores de la proteasa), etc. Ni el coste de los mismos: tratamiento de complicaciones, tratamientos alternativos, etc.

Tampoco se tienen en cuenta otros costes relevantes como visitas al médico o ingresos hospitalarios.

- El horizonte temporal no es lo suficientemente largo como para cubrir todos los costes y resultados en salud relevantes derivados de la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con cautela.

El laboratorio tiene previsto realizar una evaluación económica completa y publicarla en el medio plazo.

El laboratorio presentó ante el NICE dos evaluaciones económicas en las que se valoraba el coste-efectividad de telaprevir desde la perspectiva del SNS británico y de los servicios sociales en pacientes naïve y en pacientes previamente tratados. Los resultados del laboratorio estimaban unas RCEI de: 13.553 £/AVAC en pacientes naïve y 8.688 £/AVAC en pacientes pretratados; y dentro del grupo de pretratados más específicamente: 4.514 £/AVAC, 12.554 £/AVAC y 23.981 £/AVAC en pacientes recaedores, con respuesta parcial y con respuesta nula, respectivamente. El NICE tras el análisis del modelo económico y de los resultados presentados por el laboratorio concluyó que las RCEI más plausibles eran 18.000 £/AVAC para pacientes naïve y 10.000 £/AVAC para pacientes pretratados [NICE 2012]. Consecuentemente el NICE recomienda telaprevir al considerarla una tecnología coste-efectiva según los criterios de disponibilidad a pagar establecidos en el Reino Unido.

5. VALORACIÓN CONJUNTA DE BOCEPREVIR Y TELAPREVIR

5.1. RESUMEN DE LA EFICACIA

En este apartado pretendemos resumir, que no comparar, los resultados de eficacia de los dos medicamentos que son objeto de evaluación en este informe: boceprevir y telaprevir. Estos datos tal y como se exponen a continuación deben interpretarse con cautela puesto que no existen en la actualidad estudios publicados en los que se hayan comparado de forma directa ambos tratamientos, y las poblaciones de los ensayos clínicos comparados no son idénticas en sus características basales.

Las publicaciones originales [Jacobson et al, 2011; Zeuzem et al, 2011] de telaprevir ofrecen unas tasas de RVS diferentes a las reflejadas en la ficha técnica europea y americana de telaprevir y en los correspondientes informes de evaluación de la EMA y FDA. Esto se debe a que estas agencias reguladoras analizaron los datos de eficacia de telaprevir empleando los mismos criterios utilizados para boceprevir, definiendo la RVS como ARN-VHC indetectable en el margen de tiempo permitido para la visita de la semana 72 (1 semana) y, sólo en el caso de que no existiera ese dato, se consideró el último valor disponible del ARN-VHC a partir de la semana 12 de seguimiento. Con objeto que telaprevir y boceprevir se puedan comparar de manera coherente (empleando el mismo criterio para definir respuesta), se incluye en la tabla las tasas de eficacia de telaprevir de acuerdo a su ficha técnica.

Según la ficha técnica de telaprevir, en pacientes naïve que tomaron telaprevir se obtuvieron tasas de RVS de 72-79% frente a 46% en grupo control. En pacientes pretratados que tomaron telaprevir se obtuvieron tasas de RVS de 84%-88% en pacientes con recaída, 56-61% % en pacientes con respuesta parcial y 31%-33% en respondedores nulos. En comparación con el brazo control, las tasas de eficacia fueron de 22%, 15% y 5% respectivamente.

Tabla 18. Eficacia de boceprevir y telaprevir. Proporción de pacientes con respuesta viral sostenida

Pacientes naïve			
Boceprevir (SPRINT-2)	G2	G3	G1 (control)
Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento	63	66	38
Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de boceprevir o placebo	67	68	40
Telaprevir (ADVANCE)	T12PR	T8PR (tratamiento no aprobado)	PR (control)
Todos los pacientes (Jacobson et al, 2011)	75	69	44
Todos los pacientes (Ficha técnica)	79	72	46

Pacientes pretratados			
Boceprevir (RESPOND-2)	G2	G3	G1 (control)
Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento (no incluyen pacientes con respuesta nula)	59	66	21
Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de boceprevir o placebo (no incluyen pacientes con respuesta nula)	61	67	22
Telaprevir (REALIZE)	T12PR48	Lead-in T12PR48 (tratamiento no aprobado)	PR48 (control)
Todos los pacientes (sí incluyen pacientes con respuesta nula)	64	66	17
Pacientes pretratados por subgrupos			
Boceprevir (RESPOND-2)	G2	G3	G1 (control)
Pacientes con recaída previa	69	75	29
Pacientes con respuesta parcial previa	40	52	7
Pacientes sin respuesta previa	Pacientes no incluidos en ensayo clínico		
Telaprevir (REALIZE)	T12PR48	Lead-in T12PR48 (tratamiento no aprobado)	PR48 (control)
<u>Zeuzem et al, 2011:</u>			
Pacientes con recaída previa	83	88	24
Pacientes con respuesta parcial previa	59	54	15
Pacientes sin respuesta previa	29	33	5
<u>Ficha técnica:</u>			
Pacientes con recaída previa	84	88	22
Pacientes con respuesta parcial previa	61	56	15
Pacientes sin respuesta previa	31	33	5
Las diferencias entre las tasas de los grupos que recibieron boceprevir o telaprevir con respecto a sus respectivos grupos control fueron estadísticamente significativas.			

5.2. META-ANÁLISIS POR COMPARACIONES INDIRECTAS

En espera de que se publiquen resultados de los primeros estudios que comparen directamente boceprevir y telaprevir, una opción metodológica es la realización de meta-análisis por comparaciones indirectas. Un meta-análisis por comparaciones indirectas recientemente publicado de buena calidad metodológica (entre cuyos autores figuran dos empleados de Merck) concluye que no existen diferencias en términos de RVS, recaída y discontinuación entre boceprevir y telaprevir [Cooper et al, 2012]. Este estudio también concluye que el eczema y el prurito tienen mayor probabilidad de ocurrencia en los pacientes que toman telaprevir en comparación con los que toman boceprevir, y que la neutropenia tiene mayor probabilidad de ocurrencia en pacientes que recibieron boceprevir en régimen de terapia guiada por la respuesta [Cooper et al, 2012]. En base a los resultados de este estudio un laboratorio argumenta que en ausencia de diferencias significativas de eficacia, la

metodología de análisis económico adecuada es la "minimización de costes", cuyo objetivo es identificar cuál de las alternativas produce ese resultado con el coste más bajo.

5.3. RESUMEN DE COSTES

En la siguiente tabla se presentan, a modo de resumen, los costes de los tratamientos completos con boceprevir y telaprevir, y el coste del tratamiento cuando se aplican las reglas de parada (incluye el coste de la terapia estándar en ambos casos).

Tabla 19. Coste del tratamiento (€) con boceprevir y con telaprevir (incluye ribavirina y peginterferón)

Grado de fibrosis	Tipo de paciente	Respuesta al tratamiento en curso	Triple terapia con boceprevir	Triple terapia con telaprevir
Coste del tratamiento completo				
F0-F3 (sin cirrosis)	Naïve	Respondedor rápido ^{1,2}	21.051	28.004
		Respondedor tardío ³	29.693	31.392
	Con recaída	Respondedor rápido ^{1,2}	29.693	28.004
		Respondedor tardío ³	29.693	31.392
	Respondedor parcial	No aplica TGR	29.693	31.392
	Respondedor nulo	No aplica TGR	38.085	31.392
F4 (con cirrosis)	Todos	No aplica TGR	38.085	31.392
Coste del tratamiento tras aplicar reglas de parada				
Regla de parada aplicada en la semana 12 (4+8) con boceprevir y semana 4 con telaprevir			7.423	8.770
Regla de parada aplicada en la semana 24 con boceprevir y semana 12 con telaprevir			17.644	26.310

¹Respondedor rápido para telaprevir = ARN-VHC indetectable en semana 4 y 12

²Respondedor rápido para boceprevir = ARN-VHC indetectable en semana 8 y 24

³Respondedor tardío es aquel que no es un respondedor rápido

TGR: Terapia guiada por respuesta

Se han aplicado los mismos supuestos de las tablas 6 y 14.

El coste del tratamiento completo con boceprevir es notablemente inferior al coste de telaprevir en pacientes naïve con respuesta rápida. En pacientes con respuesta nula al tratamiento estándar y en pacientes con cirrosis, el coste del tratamiento completo con boceprevir es notablemente superior al coste de la triple terapia con telaprevir. En el caso de pacientes en los que deben aplicarse reglas de parada el coste del tratamiento con boceprevir es menor que la triple terapia con telaprevir (véase tabla 19).

El laboratorio MSD, fabricante de boceprevir, ha presentado durante el proceso de alegaciones, una comparación de costes entre boceprevir y telaprevir. El análisis se basa en que es suficiente la realización de un análisis de minimización de costes

cuando se demostró la equivalencia de eficacia entre un medicamento y otro según el meta-análisis de Cooper et al [Cooper et al, 2012]. Esta estimación de costes incluye IVA, descuento del 7,5% según Decreto y descuentos comerciales. Estiman por separado el coste del tratamiento completo (datos no mostrados) y el coste del tratamiento en aquellos pacientes en los que se aplica la regla de parada. Según estas estimaciones el coste de tratamiento con telaprevir es más costoso que con boceprevir en aquellos pacientes con una peor respuesta y discontinuación por fracaso virológico: el coste del tratamiento en pacientes que discontinúan variaría de 7.606 € a 18.121 € con boceprevir y de 9.129 € a 27.388 € con telaprevir.

Como se ha dicho en apartados anteriores, a estos costes habría que añadir el coste de monitorización del paciente, de tratamiento de los efectos adversos, etc.

6. OTRAS CONSIDERACIONES

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha elaborado unas recomendaciones para el acceso precoz de los pacientes a los dos nuevos medicamentos y facilitar la equidad en el acceso. Para la elaboración de estas recomendaciones se consultó con un grupo de expertos en el manejo de la hepatitis C crónica en tres grupos de pacientes: monoinfectados por VHC, coinfectados con VIH y trasplantados hepáticos [AEMPS 2011]. Por lo tanto, las recomendaciones de la AEMPS se basan en pruebas científicamente validadas y en consenso de expertos. Recientemente la AEMPS ha publicado dos nuevos documentos en los que se recogen recomendaciones actualizadas para el tratamiento de pacientes monoinfectados [AEMPS 2012] y recomendaciones de uso en condiciones distintas a las autorizadas [AEMPS 2012]. La siguiente tabla recoge un resumen de las recomendaciones de la AEMPS.

Tabla 20. Recomendaciones de la AEMPS para el acceso a boceprevir y telaprevir

Tipo de paciente	Recomendación de la AEMPS
Enfermos monoinfectados naïve	
Enfermos con fibrosis F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 kilopascales	El tratamiento con boceprevir y telaprevir no está recomendado.
Enfermos con fibrosis F2 en biopsia ó Fibroscan entre 7.6-9.5 Kilopascales; Y con genotipo CC de la IL28B	Se recomienda terapia doble estándar
Enfermos con fibrosis F2 en biopsia ó Fibroscan entre 7.6-9.5 Kilopascales; Y con genotipo TT o CT de la IL28B	Iniciar tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.
Enfermos con fibrosis F3 ó F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascales	Independientemente del genotipo de la IL28B, iniciar tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.
Enfermos monoinfectados recidivantes	
Enfermos recidivantes al tratamiento con peg-interferón + ribavirina	Independientemente del genotipo de la IL28B y del grado de fibrosis, iniciar tratamiento triple durante 24 o 48 semanas según la cinética de la respuesta viral inicial y siguiendo las recomendaciones de ficha técnica.
Enfermos monoinfectados no respondedores con respuesta parcial a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina	
Enfermos con fibrosis muy modesta (F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 kilopascales)	Es recomendable esperar a tratamientos mejores.

Tipo de paciente	Recomendación de la AEMPS
Enfermos con fibrosis significativa (\geq F2 ó > 7.6 kilopascals)	Independientemente del genotipo de la IL28B, iniciar tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.
Enfermos mono infectados con respuesta nula a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina o en los que se ignora la respuesta a tratamientos previos	
Enfermos con fibrosis muy modesta (F0-F1)	Es recomendable esperar a tratamientos mejores.
Enfermos con fibrosis significativa (\geq F2 ó >7.6 kilopascals)	Antes de iniciar tratamiento se recomienda la valoración de la repuesta tras cuatro semanas de terapia doble. Si ha habido respuesta añadir un inhibidor de la proteasa (tratamiento triple) y mantener el tratamiento durante 48 semanas. Si no ha habido respuesta se recomienda suspender la terapia doble y no iniciar tratamiento con triple terapia. (*)
Uso en condiciones distintas a las autorizadas	
Pacientes con VIH con o sin tratamiento antirretroviral	Se establecen criterios para acceso precoz. Se recomienda uso en el entorno de ensayos clínicos.
Pacientes con trasplante	Se recomiendan boceprevir y telaprevir solo como uso compasivo en el entorno de ensayos clínicos.
Niños y adolescentes	No se recomienda el uso en menores de 18 años.
Adaptado de las recomendaciones de la AEMPS (*)En los ensayos clínicos con boceprevir se ha demostrado la capacidad predictiva de RVS de la respuesta del periodo de lead-in. Las reglas de parada de boceprevir se definen a partir de estos ensayos. En el caso de telaprevir las reglas de parada también se derivan de los ensayos clínicos en los cuales nunca hubo periodo de lead-in, por lo que las reglas de parada aplicadas tras comenzar el tratamiento con un periodo de lead-in "... podrían no funcionar de manera similar, cuando se ha utilizado una estrategia de inicio diferido con telaprevir, esto es, una fase de tratamiento inicial con perginterferón alfa y ribavirina antes de iniciar el tratamiento con INCIVO" [Ficha técnica de telaprevir].	

La AEMPS recomienda que el tratamiento con triple terapia se realice en unidades especializadas y por médicos con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C y en la detección y el manejo de las complicaciones derivadas de este tipo de tratamientos. Las reglas de suspensión deben ser muy estrictas de acuerdo a la carga viral que debe ser realizada de manera muy frecuente. La AEMPS añade que "cualquier centro o unidad que utilice estos fármacos debe disponer de los resultados de la carga viral en menos de una semana (máximo 7 días)" y que se debe "poder disponer de los resultados del examen de los polimorfismos de IL28B, hecho en el laboratorio del propio hospital o en un laboratorio externo que pueda hacer esta determinación de manera regular y rápida". Si no se reunieran estas condiciones los pacientes "potencialmente tributarios de este tratamiento" deberían ser remitidos a otro centro.

La AEMPS recomienda la determinación de la fibrosis mediante la elastografía de transición (FibroScan®) o mediante biopsia hepática. Una reciente revisión indica que la biopsia hepática sigue siendo el gold standard para la gradación de la fibrosis en pacientes con VHC y que la elastografía de transición es más precisa en pacientes con cirrosis y menos precisa para grados de fibrosis menores [CADTH 2012]. Esta revisión también concluye que no existen estudios de coste-efectividad en los que se compare la elastografía de transición con la biopsia hepática [CADTH 2012].

Uso en pacientes con VIH

Se estima que entre el 20 y el 25% de los pacientes con infección por VIH en Canarias está además coinfectado por VHC [Comunicación personal].

La evolución de la infección por el VHC (a cirrosis, cáncer y muerte por causa hepática) es más rápida en pacientes con VIH [Thomas et al, 2000; Puoti et al, 2001; Martínez-Sierra et al, 2003; Puoti et al, 2004]. La efectividad de los actuales tratamientos antirretrovirales ha contribuido a que las complicaciones causadas por el VHC hayan pasado a ser la principal causa de muerte en los pacientes con VIH [Soriano et al, 1999; Rosenthal et al, 2003; Bica et al, 2001].

Existen estudios en marcha en pacientes coinfectados con VIH. Los resultados preliminares muestran que la eficacia y los efectos secundarios de boceprevir y telaprevir en pacientes naïve con VIH podrían ser comparables a los obtenidos en pacientes no coinfectados en los estudios SPRINT-2 y ADVANCE [Dieterich et al, 2012; Sulkowski et al, 2012]. Estos resultados no son definitivos y están pendientes de ser científicamente validados.

La AEMPS ha establecido, mediante consenso de expertos, criterios para el acceso precoz al tiempo que recomienda como opción prioritaria la inclusión de los pacientes con VIH en los ensayos clínicos en marcha como modo de acceso a los nuevos tratamientos. Esto se justifica por la existencia de resultados todavía no definitivos y argumentando que “el entorno controlado de un ensayo clínico es la opción que mayor seguridad ofrece en el momento actual y la que garantiza un conocimiento de mejor calidad sobre cómo avanzar en el tratamiento de estos pacientes en el futuro”. La AEMPS añade que “en la medida en que los pacientes puedan derivarse a centros en los que se realicen dichos ensayos debe contemplarse la derivación del paciente”. No obstante, reconoce que “existen pacientes que no pueden ser incluidos en estos ensayos clínicos y que podrían beneficiarse del tratamiento con estos medicamentos sin esperar a su autorización” y establece los criterios que debe cumplir un paciente para ser candidato a recibir la terapia triple [AEMPS 2012].

7. RECOMENDACIONES

Las decisiones de política sanitaria deberían tomarse a partir de estudios de eficacia de calidad metodológica alta y de estudios de análisis coste-efectividad de suficiente calidad metodológica realizados desde la perspectiva española. En ocasiones no toda la información necesaria está disponible para tomar decisiones con baja incertidumbre.

Tras la revisión de las mejores pruebas científicas disponibles actualmente sobre boceprevir y telaprevir, quedan preguntas fundamentales sin responder, como por ejemplo, cuál de los dos medicamentos es más eficaz y/o coste-efectivo. No obstante, aún con incertidumbre es necesario tomar decisiones sobre su financiación para ofrecer a profesionales y pacientes el acceso a estos nuevos medicamentos que, aunque caros, han demostrado su mayor eficacia en comparación con la terapia estándar utilizada hasta ahora.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se recomienda:

Financiar ambos tratamientos, boceprevir (Victrelis®) y telaprevir (Incivo®), para el tratamiento de la infección por VHC en pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipo 1 con enfermedad hepática compensada dentro del Servicio Canario de la Salud (SCS), bajo las condiciones siguientes:

En particular se recomienda:

- La selección de pacientes susceptibles de recibir tratamientos debiera basarse en las indicaciones de las fichas técnicas y en las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:
 - No se recomienda el tratamiento con boceprevir y telaprevir en:
 - Enfermos mono infectados naïve con fibrosis F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 kilopascales
 - Enfermos mono infectados naïve con fibrosis F2 en biopsia ó Fibroscan entre 7.6-9.5 Kilopascales; y con genotipo CC de la IL28B
 - Enfermos mono infectados no respondedores con respuesta parcial a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina y con fibrosis muy modesta (F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 kilopascales)
 - Enfermos mono infectados con respuesta nula a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina o en los que se ignora la respuesta a tratamientos previos, y que presenten fibrosis muy modesta (F0-F1)
 - Se recomienda el tratamiento con boceprevir o telaprevir siguiendo las recomendaciones de las fichas técnicas en:
 - Enfermos mono infectados naïve con fibrosis F2 en biopsia ó Fibroscan entre 7.6-9.5 Kilopascales; y con genotipo TT o CT de la IL28B.
 - Enfermos mono infectados naïve con fibrosis F3 ó F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascales, e independientemente del genotipo de la IL28B.

- Enfermos monoinfectados recidivantes al tratamiento con peg-interferón + ribavirina, independientemente del genotipo de la IL28B y del grado de fibrosis.
- Enfermos monoinfectados no respondedores con respuesta parcial a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina con fibrosis significativa (\geq F2 ó $>$ 7.6 kilopascals) e independientemente del genotipo de la IL28B.
- Enfermos monoinfectados con respuesta nula a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina o en los que se ignora la respuesta a tratamientos previos, y que presenten fibrosis significativa (\geq F2 ó $>$ 7.6 kilopascals).
- El uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con VIH con o sin tratamiento antirretroviral y en pacientes con trasplante debería realizarse en el seno de ensayos clínicos.
- El acceso a la terapia triple fuera del marco de un ensayo clínico por parte de los pacientes con VIH, para los que existen ciertas pruebas de su eficacia y seguridad pero que aún no han sido científicamente validadas, deberá ser establecido en el protocolo y aprobado por la autoridad sanitaria.
- Con el fin de seleccionar a los pacientes adecuadamente:
 - Debería facilitarse el acceso en condiciones de eficiencia a las pruebas de determinación del grado de fibrosis. Éstas pueden ser la biopsia hepática o la elastografía de transición (FibroScan®). La elección de una u otra prueba debería estar determinado por la sospecha de diagnóstico (cirrosis o no cirrosis), la validez diagnóstica y clínica de cada método, la disponibilidad de una u otra prueba en el centro o en otros centros del SCS y el coste del acceso. Estos contenidos deberían ser parte del protocolo que debería recoger las condiciones de acceso a la tecnología de forma eficiente, pudiendo establecerse centros de referencia para aquellos hospitales en los que no es posible la realización de la prueba.
 - Deberían realizarse las determinaciones genéticas de los polimorfismos del IL28B. El protocolo debería recoger las condiciones de acceso a la tecnología de forma eficiente, pudiendo establecerse centros de referencia para aquellos hospitales en los que no es posible la realización de la prueba.
- Se recomienda la elaboración de un protocolo y registro de uso único para todo el SCS, en cuya elaboración deberían participar la Dirección General de Programas Asistenciales, la Dirección General de Farmacia, el Servicio de Evaluación de la Dirección del SCS, especialistas gastroenterólogos y especialistas en enfermedades infecciosas de los principales hospitales de Canarias, los Servicios de Farmacia de los hospitales y otros expertos y grupos que se consideren relevantes. Sería deseable que en el grupo de trabajo hubiera pacientes expertos.
- El protocolo debería recoger otras normas de actuación como:
 - Recomendaciones con respecto al uso de peginterferón alfa 2a o 2b.

- Las reglas de parada y el momento en que deben realizarse las determinaciones clínicas y establecer las medidas necesarias para que se apliquen de forma rigurosa dichas reglas de parada.
- Una guía de actuación en caso de aparición de efectos adversos, por ejemplo, a qué nivel de Hb sería conveniente pautar eritropoyetina.
- Los tratamientos solo deberían ser indicados y monitorizados por los especialistas en hepatitis C de los principales centros hospitalarios del SCS. Esto evitaría variabilidad en la práctica clínica, uso inadecuado y permitiría un manejo correcto de las complicaciones y efectos secundarios. Cabría la posibilidad de centralizar las decisiones de inicio e interrupción del tratamiento en un único lugar o comité, en el caso de que se observaran variaciones entre los centros de referencia.
- Cabría la posibilidad de destinar un presupuesto final o máximo e incluir en el protocolo criterios de asignación prioritaria para acceder al tratamiento. De este modo se dispondría de algún mecanismo racional, reproducible, transparente y consensuado para distribuir un bien útil pero escaso.
- Este protocolo debería conllevar un registro de pacientes tratados con las tres terapias posibles (con los dos nuevos medicamentos y con la terapia estándar) y la recogida de resultados de salud, calidad de vida relacionada con la salud y uso de recursos de forma periódica con el fin de evaluar la efectividad y el coste-efectividad de los tratamientos y de las pruebas diagnósticas. Para el diseño de este registro debería contarse con los agentes participantes en el protocolo. La creación del registro y la inclusión de pacientes en el mismo no debe retrasar el acceso a los medicamentos.
- El protocolo y el registro deberían permitir la monitorización y evaluación del grado de cumplimiento del protocolo en la práctica clínica y la medición del impacto económico de su puesta en marcha.

8. BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes monoinfectados. INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA UT/V1/28022012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-monoinfectados_28-02-12.pdf [8/03/2012].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes infectados por el VIH, en trasplantado de hígado y en población pediátrica. Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas RU/V1/20032012.1. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label-20mar12.pdf> [17/04/2012].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Grupo de Expertos Hepatitis C Crónica. Criterios y recomendaciones para el acceso precoz al tratamiento con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC). Información dirigida a profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Versión de 26 de julio de 2011; Fecha de publicación: 29 de julio de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criteriosRecomenda_virusHepatitis_C.pdf [12/02/2012].
- Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Glud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010; 51: 1176-84.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-1217.
- Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com> [12/02/2012].
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):492-7. Epub 2001 Jan 23.
- Boceprevir (Victrelis®). Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> [12/02/2012].
- Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM y Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles*. 2005; 2(2):64-78.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost Effectiveness. March 2012. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327_Hepatitis%20C_003_Final.pdf [10/05/2012].

- Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> [12/02/2012].
- Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:105-30.
- Dieterich D, Soriano V, Sherman K, Girard PM, Rockstroh J, Adiwijaya B, McCallister S, Adda N, Mahnke L, Sulkowski M, on behalf of the Study 110 Team. Telaprevir in Combination with Pegylated Interferon-a-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected Patients: A 24-Week Treatment Interim Analysis. Comunicación presentada en: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle: 5-8 de marzo de 2012. Disponible en: <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/42969.htm> [10/05/2012].
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Incivo. Procedure No. EMEA/H/C/002313. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf [12/02/2012].
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Victrelis. Procedure No. EMEA/H/C/002332. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf [12/02/2012].
- Fernández-Montero JV, Soriano V. Perspectivas futuras en el tratamiento de la hepatitis crónica C. *Rev Esp Sanid Penit.* 2011;13: 21-29.
- Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, et al. High Sustained Virologic Response Among Genotype 1 Previous Non-responders and Relapsers to Peginterferon/Ribavirin when Re-treated With Boceprevir Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. Póster presentado en el congreso EASL del 2011.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011 Oct;54(4):1433-44.
- Instituto Nacional de Estadística. Estimaciones de la población actual. Población por fecha de referencia, comunidad autónoma, sexo y edad. Disponible en: <http://www.ine.es> [12/02/2012].
- Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul;32(1):14-28. Epub 2010 Mar 31.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS Nº 2006/22
- Marcellin P, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, Serfaty L, De Backer K, Van Heeswijk R, Luo D, Picchio G, Beumont M. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011 Feb;140(2):459-468.e1; quiz e14. Epub 2010 Oct 26.

- Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, Girón-González JA. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 15;36(4):491-8. Epub 2003 Jan 31.
- Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009 Jan 22;9:34.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination - Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. March 2012. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave26/2/FAD/15/03/2012>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination - Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. March 2012. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA252> [10/05/2012].
- Peginterferón alfa-2a (Pegasys®). Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> [12/02/2012].
- Peginterferón alfa-2b (Pegintron®). Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> [12/02/2012].
- Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1195-1206.
- Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, Favret M, Callea F, Gargiulo F, Donato F, Carosi G; HIV-HCV Coinfection Study Group. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2001 Jan 1;183(1):134-7. Epub 2000 Nov 16.
- Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, Precone D, Gelatti U, Asensi V, Vaccher E; HIV HCC Cooperative Italian-Spanish Group. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*. 2004 Nov 19;18(17):2285-93.
- Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE Nº 126 de 24 de mayo de 2010. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf> [12/02/2012].
- Ribavirina EFG. Fichas técnicas. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/> y <http://www.ema.europa.eu> [12/02/2012].
- Rosenthal E, Poirée M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, Myers RP, Morlat P, Pialoux G, Pol S, Cacoub P; GERMIVIC Joint Study Group. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS*. 2003 Aug 15;17(12):1803-9.
- Soriano V, García-Samaniego J, Valencia E, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol*. 1999 Jan;15(1):1-4.
- Sulkowski M, Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, Laguno M, Thompson S, Wahl J, Greaves W. Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin for the Treatment of HCV/HIV-co-infected Patients: End of Treatment (Week-48) Interim Results. Comunicación presentada en: 19th Conference on Retroviruses and

Opportunistic Infections. Seattle: 5-8 de marzo de 2012. Disponible en: <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44725.htm> [10/05/2012].

- Telaprevir (Incivo®). Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> [12/02/2012].
- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000 Jul 26;284(4):450-6.
- Vierling J, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki JP, Davis M, Yoshida E, Pedicone LD, Deng W, Treitel M, Brass C, Albrecht J, Jacobson I. Efficacy of Boceprevir in Prior Null Responders to Peginterferon/Ribavirin: The PROVIDE Study. Comunicación presentada en: 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco: 4-8 de noviembre de 2011.

REVISORES EXTERNOS

Los siguientes expertos han colaborado revisando una versión preliminar de este informe en la que no se incluían recomendaciones:

- Alicia Díez del Pino, Jefa de Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil
- Ángel Sierra Hernández, Jefe de Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil
- Francisco Pérez Hernández, Jefe de Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Javier Merino Alonso, Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Juan Luis Gómez Sirvent, Jefe de la Sección de Infecciones, Hospital Universitario de Canarias
- Julia Nazco Casariego, Jefa de Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias
- Lourdes García Reina, FEA del Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil
- Manuel Hernández Guerra, Gastroenterólogo, Hospital Universitario de Canarias
- Manuel Linares Feria, Jefe Clínico de Medicina Interna-VIH, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Pilar Díaz Ruiz, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Rafael Molero Gómez, Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Los expertos consultados han actuado como revisores externos independientes de una versión preliminar de este informe en el que no se incluían recomendaciones. Sus comentarios han sido tenidos en consideración e incorporados en el informe cuando fueron pertinentes al tiempo que se informó a los expertos de los cambios introducidos. Los motivos por los que algunos cambios no han sido incorporados se recogieron en documento aparte. Las opiniones de los expertos consultados han sido tenidas en cuenta al formular las recomendaciones pero los expertos no necesariamente participan de las mismas.

LABORATORIOS CONSULTADOS

Merck, Sharp and Domme:

- Emilio Fumero, Gerente Médico de Virología
- María Amparo Valladares, Outcomes Research

Janssen-Cilag:

- Edgard D'Angelo, Responsable del producto, Farmacoeconomía
- Roberto González, Relaciones Institucionales

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración de los revisores externos y representantes de los laboratorios fabricantes mencionados anteriormente, así como a las siguientes personas:

- Ángel Sierra Hernández, Jefe de Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil
- Enrique Quintero Carrión, Jefe de Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias
- Francisco Pérez Hernández, Jefe de Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Juan Cabrera Cabrera, Jefe de Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Julia Nazco Casariego, Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias
- Magdalena Lara Pérez, Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- María del Mar Alonso Socas, Sección de Infecciones, Hospital Universitario de Canarias
- Marina Bullejos Molina, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias
- Patricia Carrillo Ojeda, Servicio de Evaluación de la Calidad Asistencial y Sistemas de Información, Dirección General de Programas Asistenciales, Servicio Canario de la Salud