

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos



BOCEPREVIR (VICTRELIS® / MSD)

Presentación	Grupo terapéutico
682555 Caps 200 mg E/336 PVL= 3.024 € DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO.	J05AE ANTIVIRALES: INHIBIDORES DE LA PROTEASA
Excipientes	Naturaleza del recipiente
<p><i>Composición de la cápsula:</i> Lauril sulfato de sodio, Celulosa microcristalina Lactosa monohidrato, Croscarmelosa de sodio, Almidón pregelatinizado, Estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172). La tinta de impresión roja contiene: Goma laca, Óxido de hierro rojo (E172).</p>	
Período de validez	Estabilidad
2 años. Conservar a 2-8°C.	--
Solicitado por	Dr. Prieto. Jefe Sección Hepatología. Medicina Digestiva.
Fecha solicitud	07/11/2011
Fecha autorización en España	27/07/2011
Intercambio terapéutico por/de	

TELAPREVIR (INCIVO® / JANSSEN-CILAG)

Presentación	Grupo terapéutico
684655 Comp recub 375 mg E/168 PVL= 8.870 € DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO.	J05AE ANTIVIRALES: INHIBIDORES DE LA PROTEASA
Excipientes	Naturaleza del recipiente
<p><i>Núcleo del comprimido:</i> hipromelosa acetato succinato, hidrogenofosfato de calcio (anhidro) celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra lauril sulfato sódico, croscarmelosa sódica fumarato estearil de sodio. <i>Recubrimiento del comprimido con película:</i> alcohol polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172)</p>	
Período de validez	Estabilidad
2 años.	--
Solicitado por	Dr. López Aldeguez. Jefe Sección Enfermedades Infecciosas. Dr. Prieto. Jefe Sección Hepatología. Medicina Digestiva.
Fecha solicitud	13-16/01/2012
Fecha autorización en España	07/07/2011
Intercambio terapéutico por/de	

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

	BOCEPREVIR (VICTRELIS®)	TELAPREVIR (INCIVO®)
Mecanismo acción	Inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC. Se une mediante un enlace covalente de tipo reversible al sitio activo de la serin-proteasa NS3/A4, a través de un grupo funcional alfa-cetoamida para inhibir la replicación viral en las células huésped infectadas por el VHC.	Inhibidor de la serin-proteasa NS3/4A del VHC, necesaria para el corte proteolítico de la poliproteína del VHC que codifica en formas maduras las proteínas NS4A, NS4B, NS5A, NS5B y proteínas esenciales para la replicación viral.
Indicaciones	Tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa (PEG) y ribavirina (RBV), en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada: <ul style="list-style-type: none"> - que no han recibido tratamiento previamente o - en los que ha fracasado el tratamiento previo. 	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): <ul style="list-style-type: none"> - que no han recibido ningún tratamiento previo (<i>naïve</i>); - 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	 <p>800 mg (4 cápsulas de 200mg) /8h con alimentos (una comida o un refrigerio ligero) durante 24-48 semanas según controles de carga viral. Dosis máxima: 2.400 mg/día.</p>	 <p>750 mg (dos comprimidos de 375 mg) /8h, 30 minutos después de una comida no baja en grasas, durante 12 semanas.</p>

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Unidades administradas por semana		
<p>telaprevir/PR 12 semanas para todo tipo de pacientes</p> <p style="text-align: center; color: orange;">6x7 comprimidos de telaprevir + 5x7 comprimidos de ribavirina + 1 inyección sub cutánea de peginterferón = 78 unidades/semana</p>		
<p>boceprevir/PR 24, 32 ó 44 semanas dependiendo del tipo de pacientes</p> <p style="text-align: center; color: orange;">12x7 cápsulas de boceprevir + 5x7 comprimidos de ribavirina + 1 inyección sub cutánea de peginterferón = 120 unidades/semana</p>		
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> - Buena absorción con un t_{max} de 2h - Debe administrarse con alimentos, en caso contrario puede afectar hasta un 60% de la dosis total diaria. Es independiente del tipo de comida y del momento de tomarse la cápsula (antes, durante o después de la comida) - La acumulación es mínima y el estado de equilibrio se alcanza tras un día de tratamiento completo. - $V_d = 772L$ - $UPP = 75\%$ - Se metaboliza a través de la vía de reducción de cetonas y en menor medida metabolismo oxidativo a través del CYP3A4/5. - Vida media = 3,4h - Eliminación principal vía hepática con aclaramiento total de 161 L/h. 	<ul style="list-style-type: none"> - Buena absorción con t_{max} de 4-5h - Se debe tomar con alimentos con contenido alto o estándar de grasa. - $V_d = 252L$ (variabilidad interindividual 72%). - $UPP = 59-76\%$ - Metabolizado en hígado mediante reacciones de hidrólisis, oxidación y reducción, por el citocromo CYP3A4, aunque puede haber metabolismo independiente de CYP. Es sustrato de la glicoproteína-P. - Vida media efectiva en estado estacionario = 9-11h.
Características diferenciales	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere refrigeración - Aprobado con período de administración previo "lead-in" de PEG y RBV (4 semanas). - Entre sus excipientes contiene lactosa. - Primera regla de discontinuación de tratamiento a las <u>12 semanas</u>. 	<ul style="list-style-type: none"> - No requiere refrigeración - No incluye periodo lead-in - No contiene lactosa - Primera regla de discontinuación de tratamiento a las <u>4 semanas</u>.

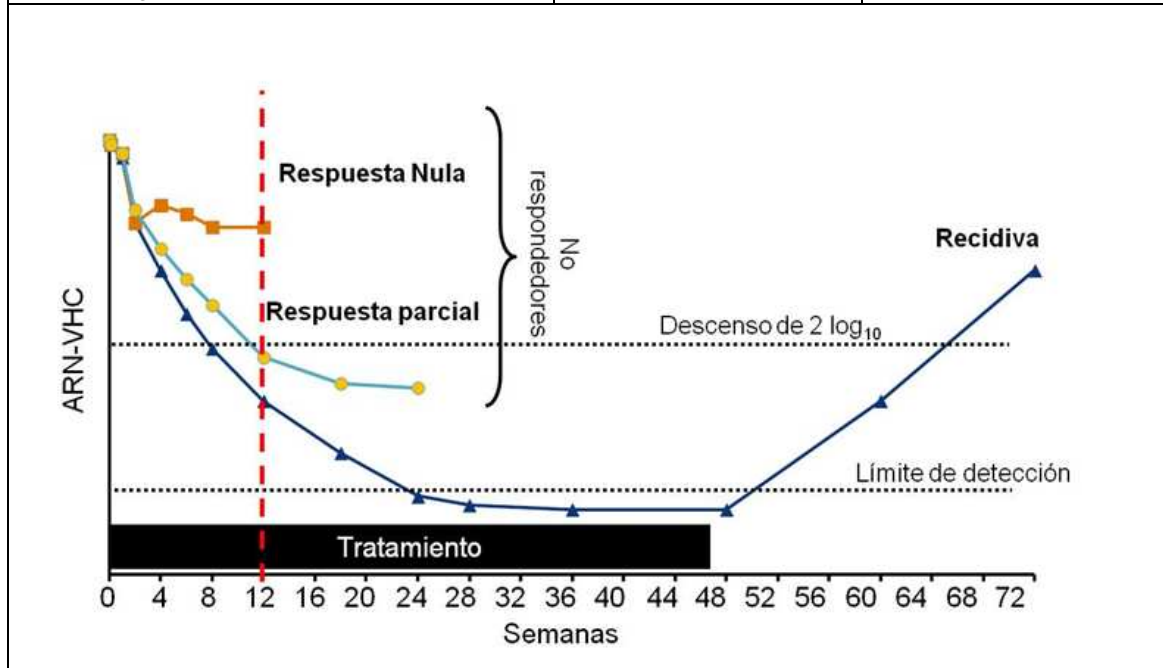
COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Efectos adversos	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia, náuseas, cefalea y disgeusia. Los efectos más graves fueron la anemia (46-49%), neutropenia y trombocitopenia.	La notificadas con mayor frecuencia fueron anemia, exantema, trombocitopenia, linfopenia, prurito, náuseas y diarrea. Los efectos más graves fueron anemia (30-39%) y rash cutáneo (35-37%).
------------------	---	---

Análisis de la evidencia disponible

La eficacia de ambos medicamentos se basa en una serie de ensayos clínicos en fase III que proporcionan buena evidencia y en los que se evalúan diferentes tipos de pacientes en función de haber recibido o no tratamiento previo, es decir, incluyen los siguientes tipos de pacientes:

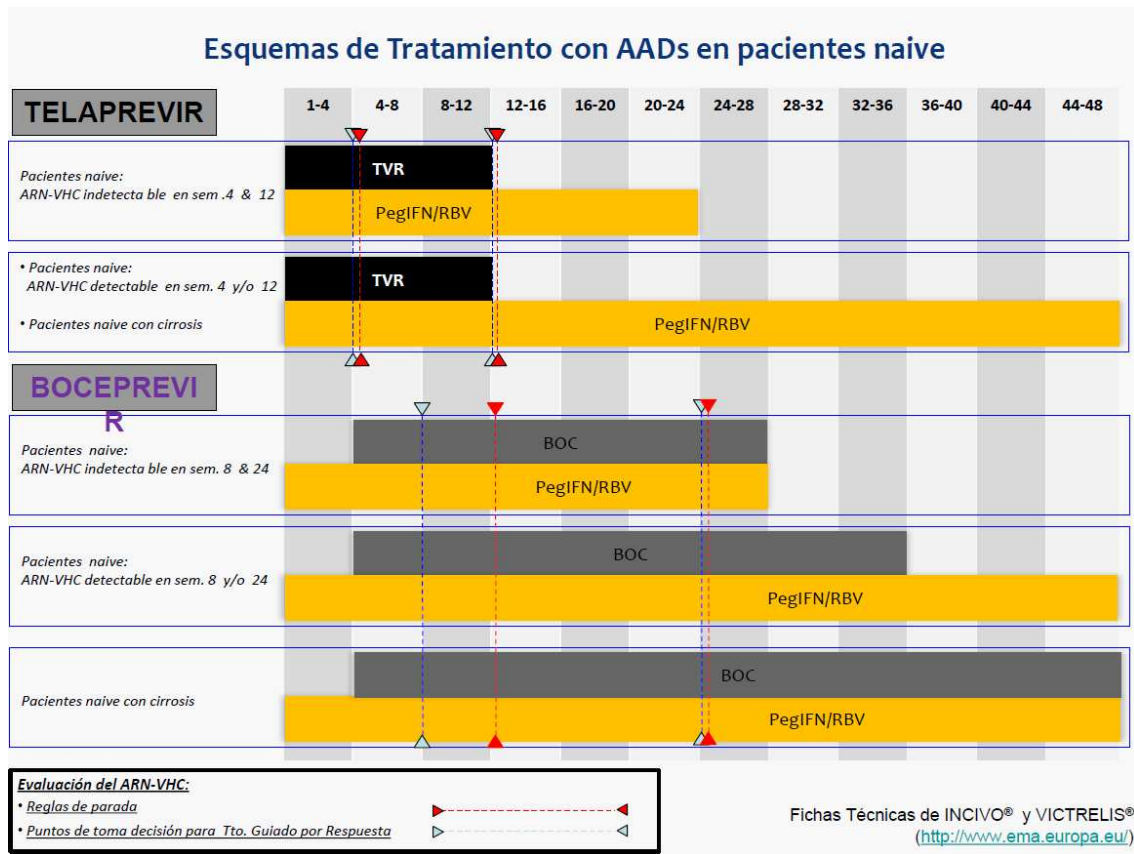
	BOCEPREVIR	TELAPREVIR
- Sin tratamiento previo (naïve)	SPRINT-2	ADVANCE ILLUMINATE
- Con tratamiento previo		
o <u>Pacientes con recaída</u> : carga viral indetectable al finalizar el tratamiento, pero vuelve a ser detectable durante el seguimiento.	RESPOND-2	REALIZE
o <u>Pacientes con respuesta parcial</u> : se reduce la carga viral al menos en 2 log ₁₀ tras 12 semanas de tratamiento, pero a la semana 24 aún es detectable.	RESPOND-2	REALIZE
o <u>Pacientes con respuesta nula</u> : no se logra reducir la carga viral al menos en 2 log ₁₀ tras 12 semanas de tratamiento	Excluidos	REALIZE



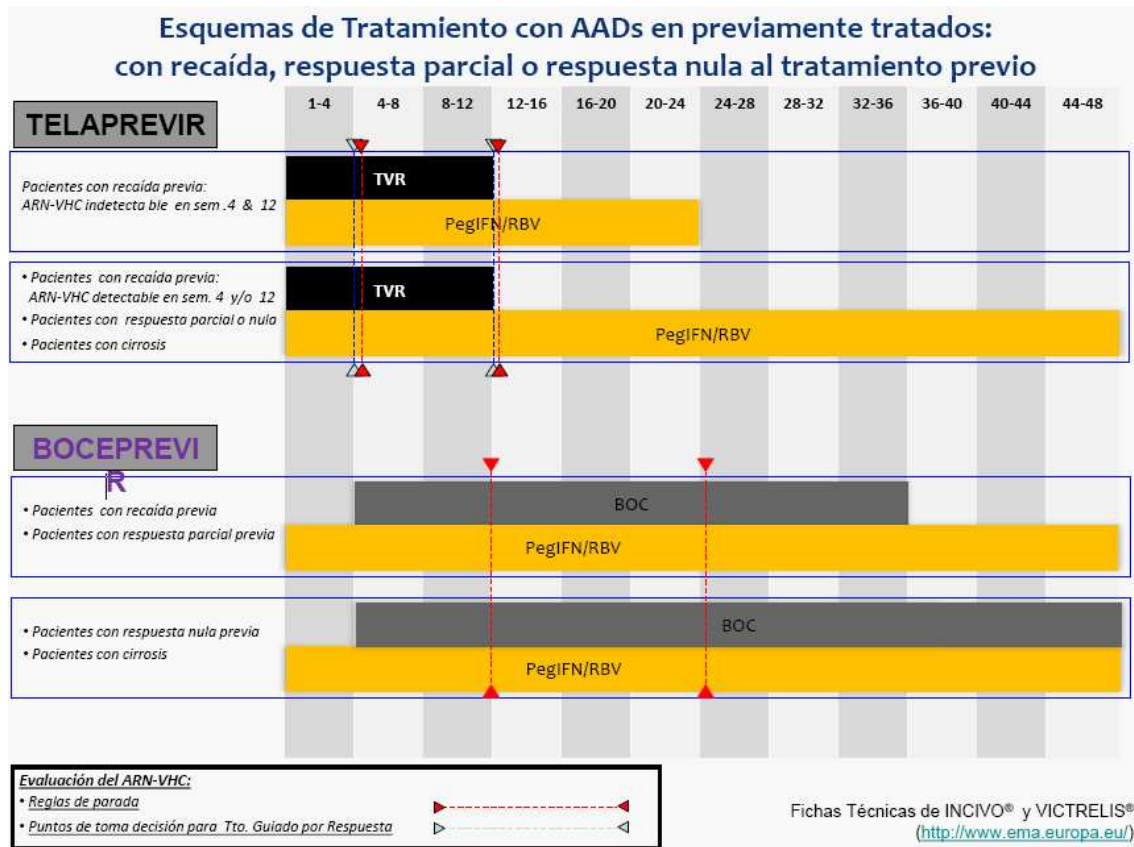
COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

El esquema global de tratamiento se muestra en la siguiente tabla y figura:

	Tipo paciente	Duración tratamiento
TELAPREVIR	- Naïve indetectable la semana 4 y 12 - Recaída indetectable la semana 4 y 12	Telaprevir 12 semanas + RBV/PEG 24 semanas
	- Naïve, detectable la semana 4 ó 12 - Recaída, detectable la semana 4 ó 12 - Respuesta parcial - Respuesta nula - Cirróticos	Telaprevir 12 semanas + RBV/PEG 48 semanas
BOCEPREVIR	- Naïve, indetectable la semana 8 y 24	Boceprevir desde semana 5 a 28 + RBV/PEG desde semana 1 a 28
	- Naïve, detectable la semana 8 ó 24 - Recaída - Respuesta parcial (no respondedores) - Con cirrosis	Boceprevir desde semana 5 a 36 + RBV/PEG desde semana 1 a 48



COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos



Las tablas con los principales resultados de estos ensayos se muestran al final del documento y están extraídas del borrador de informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, disponible en la web de GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos, grupo de trabajo de la SEFH). A continuación reproducimos la información relativa a la evidencia contenida en dicho informe.

BOCEPREVIR:

Los ensayos son de diseño adecuado: doble ciego, aleatorizados y multicéntricos. En ambos se utilizó PEG alfa 2b. Hay una característica diferencial respecto a telaprevir, un periodo previo de tratamiento durante 4 semanas con la biterapia PEG + RBV antes de la adición de boceprevir, lo cual tiene la ventaja teórica de permitir la introducción del agente antiviral una vez que el estado de equilibrio de la RBV se ha alcanzado y se ha observado algún tipo de respuesta. El uso del periodo previo se asoció con una tendencia de mayor respuesta virológica sostenida (RVS), menores recaídas, así como un menor avance viral. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa, y no se ha demostrado formalmente.

En cuanto a los criterios de exclusión, no se permitieron pacientes co-infectados con el VIH y el VHB, sujetos con enfermedad hepática descompensada, así como aquellos no respondedores con respuesta nula al tratamiento previo con PEG + RBV, definida como una disminución $< 2 \log_{10}$ en el ARN-VHC en la semana 12.

(Comentario añadido: No obstante, cabe mencionar que en el Congreso de la American Association for the Study of Liver Diseases de 2011, se presentaron los

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA Selección de medicamentos

resultados del estudio PROVIDE en el que se trataron con boceprevir a los pacientes clasificados como respuesta nula en el grupo control, alcanzándose una RVS del 38%, relacionándose la respuesta de forma positiva con el periodo de lead-in previo. A pesar de ello la experiencia es todavía limitada).

En cuanto a la población de raza negra, es sabido que responden peor a la biterapia y, por lo tanto, representan una población difícil de tratar. En el estudio de fase III en pacientes no tratados se abordó específicamente la cuestión a través de una cohorte (cohorte 2).

En los dos ensayos el objetivo principal es la RVS, definida como ARN-VHC indetectable 24 semanas después de la finalización del tratamiento. Este criterio de eficacia está en línea con las directrices de las guías europeas y americanas, ya que se correlaciona con la curación.

Los dos fueron ensayos de superioridad, con el fin de detectar aproximadamente del 10% al 20% de mejora en la tasa de RVS sobre la biterapia. En cuanto al ensayo SPRINT-2, la adición de boceprevir proporciona un aumento significativo de RVS (aumento del 25-30%) en no tratados, además, este aumento está acompañado de un alto nivel de significación estadística, $p < 0,0001$, el cual le confiere robustez a los resultados. En el estudio RESPOND-2 la adición de boceprevir a la biterapia mejora significativamente la RVS, tanto en los pacientes respondedores pero con recaídas como en respondedores parciales.

En el estudio en pacientes naïve, las tasas de RVS para pacientes que responden temprano y que fueron tratados durante 28 semanas, abarcó alrededor del 45% de la población estudiada, muy alta, y similar a lo que se vio con 48 semanas de tratamiento. Las tasas de recaída fueron bajas en ambos brazos. En cuanto a pacientes naïve con respuesta tardía, los resultados del estudio indicaron que 24 semanas de tratamiento era poco tiempo y que la interrupción del tratamiento en este momento estaba asociada con un aumento evidente en las tasas de rebrote viral.

En los estudios, las normas de detención del tratamiento fueron diferentes para los pacientes naïve y pre-tratados. Se definió una regla muy discutible para ambos estudios, ya que, para pacientes no tratados se fijó la detención de la biterapia si no había respuesta a las 24 semanas de tratamiento, mientras que para los pacientes pretratados se fijó en 12 semanas.

Uno de los criterios de exclusión del estudio RESPOND-2 fue la respuesta nula a la biterapia en los pacientes pretratados. A pesar de ello, los investigadores alegaron que la experiencia clínica se obtuvo en pacientes con respuesta nula mediante el uso de la recalificación de los pacientes gracias al periodo previo de biterapia (< 1 log en la semana 4).

Aunque el tipo de respuesta obtenida a un tratamiento previo no se consideró un factor predictivo significativo, para pacientes con respuesta nula a dicho tratamiento previo (definida como la disminución de $< 2 \log_{10}$ en la semana 12) se asumió que las respuestas podían establecerse en base a criterios de valoración más estrictos (disminución de $< 0,5$ log). En este tipo de pacientes, ninguno de los pacientes del grupo control alcanzó RVS, mientras que el 28-30% alcanzó RVS en el brazo de boceprevir.

Los estudios SPRINT-2 y RESPOND-2 se realizaron ambos con peg-interferon alfa-2b. Recientemente, se han presentado los resultados de un estudio doble ciego multicéntrico (P05685) en el que se comparaba el tratamiento con peg-interferon alfa-2a+RBV+boceprevir frente a peg-interferon alfa-2a+RBV+placebo en pacientes con VHC de genotipo 1 que no respondieron al tratamiento previo con peg-interferon alfa (2a o 2b)+RBV. En general, los resultados de eficacia son concordantes con los datos derivados del estudio RESPOND-2 y sustentan que boceprevir podría ser utilizado con ambos peg-interferones.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA Selección de medicamentos

TELAPREVIR:

Los estudios ADVANCE y REALIZE son fase III, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos. En ambos se utilizó PEG alfa-2a. En el ensayo ADVANCE (pacientes naïve) se utilizaron dos regímenes con telaprevir, uno de 8 y otro de 12 semanas, sin periodo previo (4 semanas con la biterapia PEG + RBV antes de la adición del inhibidor de la proteasa). La duración de estos regímenes dependió de la presencia de respuesta virológica rápida y, más de la mitad de los pacientes que recibieron telaprevir tuvieron ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12, lo que indica una respuesta virológica rápida extendida. Además, la recaída ocurrió con poca frecuencia en estos pacientes después de 24 semanas de tratamiento, lo que sugiere que una duración total del tratamiento de 24 semanas es suficiente para estos pacientes.

En general, las tasas de RVS se han mejorado sustancialmente con la adición de telaprevir en pacientes con factores de predicción negativo para la respuesta al tratamiento con peg-interferon-RBV, tales como fibrosis en puente o cirrosis, mayores de edad, diabetes y niveles de ARN-VHC ≥ 800.000 UI/ml. En pacientes de raza negra, en los que se habían notificado bajas tasas de respuesta al interferón, se produjo un aumento en la RVS por un factor de más de 2.

En el estudio REALIZE (pacientes pretratados) existen dos brazos de tratamiento con telaprevir durante 12 semanas, con la diferencia de que en uno de ellos se inicia el fármaco desde la semana 0 y en el otro tras el periodo previo de 4 semanas de peg-interferon + RBV.

Los criterios de exclusión e inclusión fueron muy similares a los estudios con boceprevir en pacientes pretratados y naïve, respectivamente.

Los dos fueron ensayos de superioridad y en ambos estudios el objetivo principal es la RVS, definida como ARN-VHC indetectable 24 semanas después de la finalización del tratamiento. Este criterio de eficacia está en línea con las directrices de las guías europeas y americanas, ya que se correlaciona con la curación. En el caso del estudio REALIZE la variable principal está compuesta por tres tipos de poblaciones (pacientes con recaídas, sin respuesta o con respuesta parcial).

El estudio ADVANCE ha demostrado que los regímenes que contienen telaprevir, en comparación con un régimen de peg-interferon-RBV solos, se asoció con un aumento significativo en las tasas de RVS, en términos generales y en todos los subgrupos de pacientes que se analizaron. La mayoría de los pacientes que fueron tratados con telaprevir tuvieron ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12, y recibieron sólo 24 semanas de tratamiento total. Numéricamente se observaron mayores tasas de respuesta, con un pequeño incremento en eventos adversos reversibles, con un régimen de 12 semanas, en comparación con 8 semanas, de telaprevir en combinación con peg-interferón-RBV. Tanto la mejora significativa en las tasas de RVS con la terapia basada en telaprevir, como la capacidad de la respuesta de la terapia guiada a acortar la duración del tratamiento con peg-interferón-RBV en pacientes que presentan una respuesta rápida, representan importantes avances en el tratamiento de pacientes con infección VHC de genotipo 1.

El estudio REALIZE, a diferencia del estudio RESPOND-2, también incluyó a pacientes que no respondieron a la terapia previa ("no response", es decir, una reducción $<2 \log_{10}$ en el ARN del VHC en la semana 12). En estos pacientes, telaprevir en combinación con peg-interferón más RBV aumentó la tasa de RVS del 5% a un rango de 29 a 33%. A pesar de que esta terapia aumenta la tasa de RVS casi seis veces, las mejoras son necesarias. Entre los pacientes que no han tenido respuesta o una respuesta parcial al tratamiento previo, aquellos con una carga viral basal alta y fibrosis hepática avanzada presentan una enfermedad que es particularmente difícil de curar.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Respecto al papel del periodo previo de 4 semanas de tratamiento con RBV y peg-interferón alfa-2a antes de la adición de telaprevir, no se observó ninguna diferencia significativa en las tasas de RVS entre el inicio simultáneo y el retraso de telaprevir.

En general, las tasas de fracaso virológico durante el tratamiento fueron menores en los pacientes que tuvieron una recaída anterior o una respuesta parcial, que en los pacientes que no tenían respuesta a la terapia anterior. La adición telaprevir a RBV-peg-interferón alfa-2a aumentó significativamente las tasas de RVS en pacientes que están infectados crónicamente con VHC genotipo 1 y en el que peg-interferón más RBV no logró alcanzar la erradicación del virus, incluyendo aquellos con una alta carga viral, fibrosis hepática grave y cirrosis.

Estudio económico

En la tabla se calcula el coste de ambos tratamientos en función del tipo de paciente:

	Pauta posológica	Coste /día /paciente PVL	Coste antiviral/paciente PVL		Coste /total /paciente PVL (**)
Naïve o recaída indetectables					
Boceprevir (VICTRELIS®) Caps 200mg	800 mg OR /8h	108 €	24 semanas: 18.144 €	+ RBV/PEG* 28 semanas 4.348,12 €	22.492,12 € (21.637,42€)
Telaprevir (INCIVO®) Comp 375mg	750mg OR /8h	316,8 €	12 semanas: 26.611, 2 €	+ RBV/PEG 24 semanas 3.726,96 €	30.338,16 € (29.185,31 €)
Naïve detectable, recaída y no respondedores					
Boceprevir (VICTRELIS®) Caps 200mg	800 mg OR /8h	108 €	32 semanas: 24.192 € Cirrosis → 44 semanas: 33.264 €	+ RBV/PEG 48 semanas 7.453,92 €	31.645,92 € (30.443,38€) Cirrosis 40.717,92 €
Telaprevir (INCIVO®) Comp 375mg	750mg OR /8h	316,8 €	12 semanas: 26.611,2 (incluido cirrosis)	+ RBV/PEG 48 semanas 7.453,92 €	34.065,12 € (32.770,64€)

*RBV: REBETOL® caps 200mg a dosis de 1.000mg/día + PEG: PEGINTRON® pluma 100mcg/semana para un paciente de 70Kg en ambos casos. ** Importe real: +4% y - 7,5%.

El coste final dependerá de los porcentajes de pacientes naïve, recidivantes o no respondedores que existan en nuestro Hospital, lo que deberá definir el Servicio de Medicina Digestiva. Se adjunta al informe el cálculo realizado en el informe del grupo GENESIS con los porcentajes correspondientes a los ensayos clínicos (se trata del primer borrador para ser sometido a alegaciones por parte de los implicados).

Nivel y grado de la evidencia

✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.

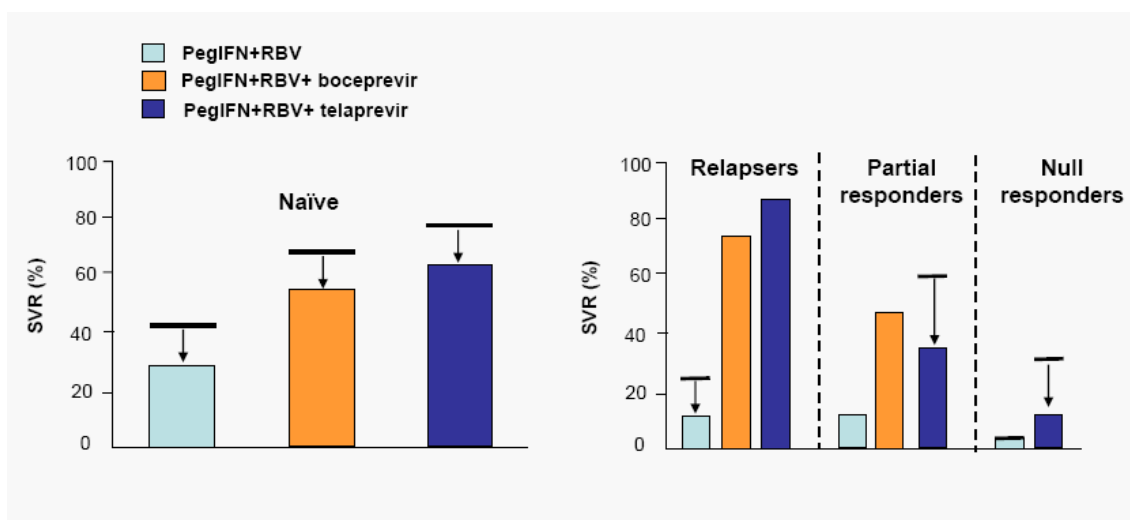
COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA Selección de medicamentos

- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
 - Libre: telaprevir, boceprevir, hepatitis C
 - Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

Boceprevir y telaprevir son dos nuevos antivirales que actúan inhibiendo la proteasa NS3/4A fundamental para la replicación viral del VHC, y que se encuentran indicados, en combinación con ribavirina y peginterferon alfa, para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada, tanto naïve como no respondedores a terapias previas. Se podrían considerar indicaciones equiparables, tal como aparecen descritas con sus posologías en las correspondientes fichas técnicas, a pesar del matiz que telaprevir especifica la inclusión de pacientes con respuesta nula y boceprevir sólo generaliza en pacientes en los que haya fracasado el tratamiento previo, independientemente de su respuesta. Esto se debe probablemente a que en el ensayo de boceprevir no se incluyeron los respondedores nulos, sólo los no respondedores con respuesta parcial.

Los ensayos de ambos son de diseño adecuado y han puesto de manifiesto una notable eficacia en cuanto a la respuesta viral sostenida alcanzando altos porcentajes de curación en este tipo de pacientes. Se puede conseguir una tasa de curación del 75% en los enfermos infectados por el genotipo 1 que no hayan recibido tratamiento alguno (naïve) y de cerca del 50% en los que no hayan presentado respuesta a un tratamiento doble previo. Tanto es así que se han autorizado de forma rápida y en la mayor parte de hospitales también se empieza a disponer de ellos lo más pronto posible.



COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Existen algunas características generales diferenciales:

BOCEPREVIR	TELAPREVIR
<ul style="list-style-type: none"> - Requiere refrigeración - Entre sus excipientes contiene lactosa. - Aprobado con período de administración previo "lead-in" de PEG y RBV (4 semanas). - Primera regla de discontinuación de tratamiento a las <u>12 semanas</u>. - El tratamiento es más prolongado, entre 32 y 44 semanas según el tipo de paciente (ver figura). - Administración de 4 cápsulas /8h con comida (puede influir en el cumplimiento) 	<ul style="list-style-type: none"> - No requiere refrigeración - No contiene lactosa - No incluye periodo lead-in - - Primera regla de discontinuación de tratamiento a las <u>4 semanas</u>. - El tratamiento es más corto, sólo 12 semanas en todo tipo de pacientes (ver figura). - Administración de 2 comprimidos /8h con comida (puede influir en el cumplimiento).

En general, no creemos que un producto sea claramente superior al otro desde el punto de vista de la eficacia, dado que sacar conclusiones de comparaciones indirectas entre ensayos que no incluyen a una población idéntica, es arriesgado o cuanto menos complicado. Al menos este no parece ser el criterio para la selección, tendrá más influencia el manejo del fármaco según el tipo de paciente y el incremento de coste que se genera.

En nuestra opinión, consideramos que en un hospital como este deben incluirse ambos, pero para conseguir la máxima eficiencia, puesto que la triple terapia encarece los costes de forma importante, deben establecerse unos criterios de utilización acordes con los resultados de los ensayos, el perfil de seguridad y el ajuste de costes en función de nuestra propia población, criterios que deben ser establecidos por los Servicios implicados antes de iniciarse su utilización generalizada.

Grado Recomendación del CIM: B

Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

1. Incivo[®]. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (2011) (Ficha Técnica).
2. Victrelis[®]. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (2011) (Ficha Técnica).
3. Telaprevir (Incivo[®]). Informe EPAR de la EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf
4. Boceprevir (Victrelis[®]). Informe EPAR de la EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf
5. Boceprevir y Telaprevir en pacientes mono infectados por VHC. Borrador de Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, 30/11/2011. Disponible en web GENESIS: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#B

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

6. Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364(13):1195-206. (SPRINT-2).
7. Bacon B et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011;364:1207-17. (RESPOND-2).
8. Jacobson et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2011;364:2405-16. (ADVANCE).
9. Sherman KE et al. ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 365:1014-24.
10. Zeuzem S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364:2417-28. (REALIZE).
11. Levin J et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The PROVIDE study. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, 6-9 nov 2011.
12. Bruguera M, Esteban R, Forns X, Planas R, Quer JC, Ricard Solà, Vergara M. Document de Posicionament. Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1. Societat Catalana de Digestologia. Barcelona, 2012.
13. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir del VHC Versión 12/1/2012.

AUTORA: Dra. E. Romá Sánchez

TIEMPO: 17 h
Nº REGISTRO:05/12

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA Selección de medicamentos

Como orientación recogemos las recomendaciones establecidas recientemente en el Documento de posionamiento elaborado por la Sociedad Catalana de Digestología, que ha servido de base para la AEMPS. No obstante, en nuestra opinión sería importante, dentro de estas recomendaciones, delimitar aún más el uso de cada uno de estos antivirales (por ejemplo pacientes con riesgo de reacciones dérmicas no utilizar telaprevir o en pacientes con alta probabilidad de incumplimiento no utilizar boceprevir).

Según dicho documento, la máxima eficiencia se consigue:

- 1- Prescribiendo el tratamiento convencional (PEG/RBV) sin los nuevos antivirales específicos a los pacientes con alta probabilidad de curarse con esta doble terapia.
- 2- Prescribiendo la triple terapia en aquellos que posiblemente no presentarán respuesta viral sostenida con el tratamiento convencional.

Y la máxima seguridad se alcanzará cumpliendo las indicaciones de ficha técnica en cuanto a contraindicaciones, interacciones y criterios de suspensión del tratamiento, esto determinará a priori qué pacientes pueden ser tratados y cuáles no. Además es importante facilitar el contacto con el paciente para actuar de inmediato ante determinados efectos adversos (por ejemplo, manifestaciones cutáneas).

Se siguen dos grandes líneas:

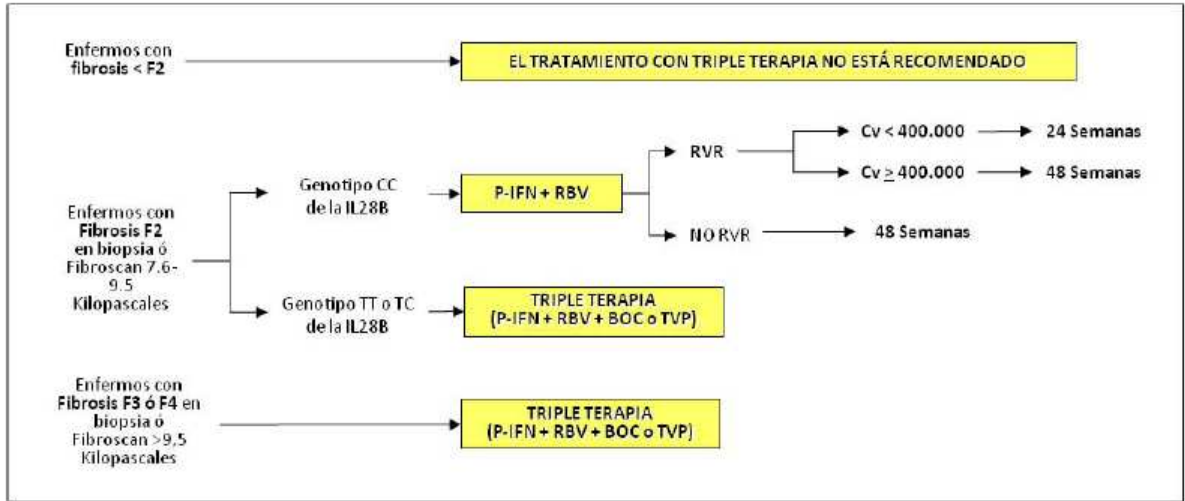
1) Estratificar el tipo de paciente

- Determinar genotipo del virus y carga viral: genotipo 1.
- Estimar el grado de fibrosis hepática (biopsia \geq F2, fibroscan $>$ 7,6).
- Determinar el polimorfismo de la IL28B.
- Clasificar al enfermo:
 - o Naïve
 - o Recidivante despues de tratamiento don RBV/PEG
 - o No respondedores con respuesta parcial a RBV/PEG
 - o No respondedores por tratamiento inadecuado o pacientes de quienes se ignora cómo se comporto el enfermo durante su tratamiento.
 - o No respondedores en absoluto (respondedores nulos)

2) Establecer la estrategia terapéutica más adecuada.

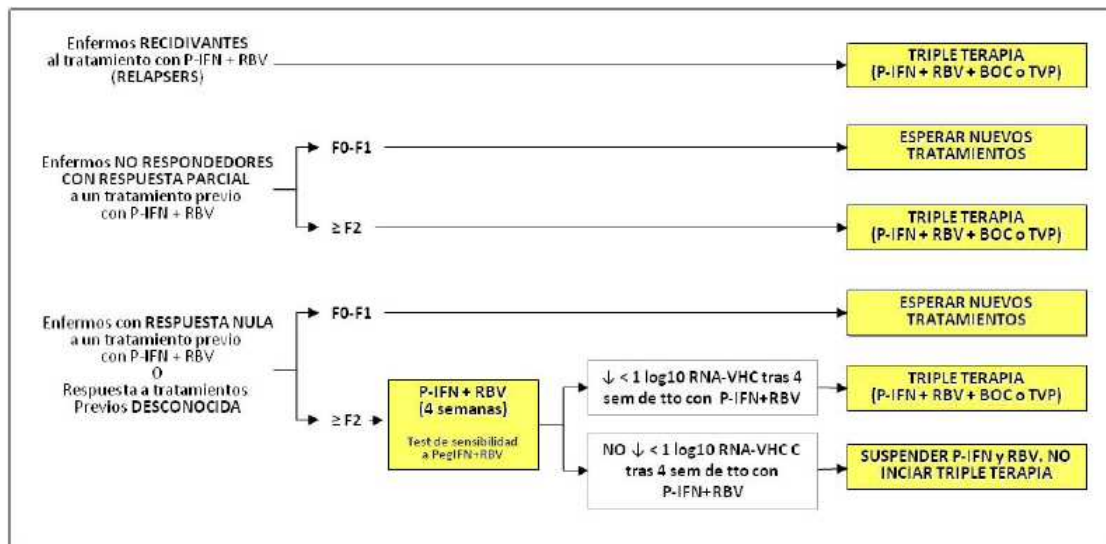
- a. Pacientes monoinfectados naïve.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos



ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NAÏVE. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral. En pacientes F2 en biterapia deben considerarse las reglas de suspensión para ribavirina e interferon pegilado habituales en práctica clínica.

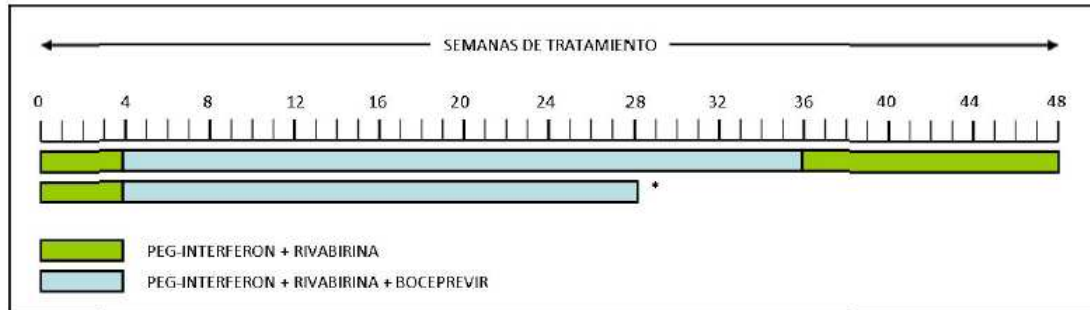
- b. Pacientes mono infectados recidivantes, no respondedores con respuesta parcial y respondedores nulos.



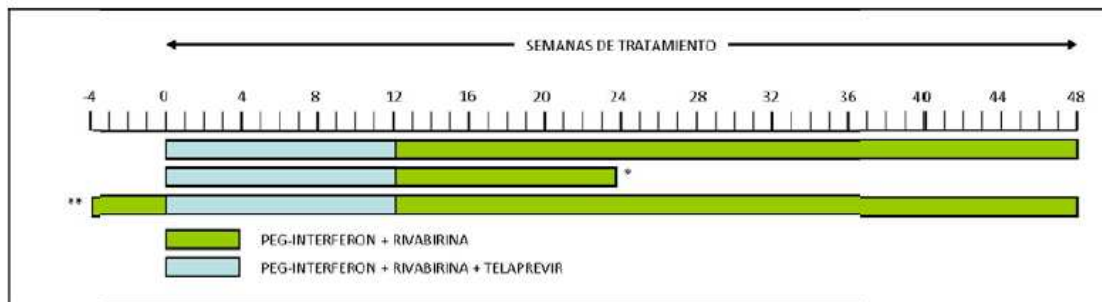
ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral.

Las **dosis y pautas de administración** recomendadas en pacientes mono infectados se muestran en las siguientes figuras:

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos



PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR. * Sólo en los pacientes naïve sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 8 y 24 de triple terapia (semana 12 y 28 incluyendo la fase de «lead-in»), la duración de la triple terapia puede ser de 28 semanas



PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR. * Sólo en los pacientes naïve sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de triple terapia, la duración total del tratamiento puede ser de 24 semanas. ** En el subgrupo de pacientes con cirrosis (tanto naïve como pretratados) se recomienda previo al inicio del tratamiento triple con telaprevir la valoración de la respuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar.

Criterios de suspensión del tratamiento en pacientes mono infectados

Para boceprevir

- Determinar RNA-VHC en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de la triple terapia), y si es superior a 100 UI/ml todos los tratamientos (boceprevir, PEG y RBV) deben ser suspendidos.
- Determinar el RNA-VHC en la semana 24 de tratamiento (semana 20 de la triple terapia), y si el RNA-VHC es detectable todos los tratamientos (boceprevir, PEG y RBV) deben ser suspendidos.

Para telaprevir:

- Determinar RNA-VHC en la semana 4 de tratamiento triple, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (telaprevir, PEG y RBV) deben ser suspendidos.
- Determinar RNA-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1000 UI/ml todos los tratamientos (telaprevir, PEG y RBV) deben ser suspendidos.
- Determinar el RNA-VHC en la semana 24 de tratamiento, y si el RNA-VHC es detectable todos los tratamientos (telaprevir, PEG y RBV) deben ser suspendidos.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el PEG y la RBV, también se tiene que suspender el telaprevir.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Tablas resultados ensayos clínicos.

BOCEPREVIR

Resultados de eficacia SPRINT-2:

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

Breve descripción

-**Nº de pacientes:** 1.099 pacientes aleatorizados.

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

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

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

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

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

Todos los pacientes fueron seguidos hasta la semana 72.

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

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

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

-**Tipo de análisis:** ITT / ITTm.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat 2 N (368 pac)	Trat 3 N (366 pac)	Trat control N (363 pac)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal				-Grupo 2 vs Grupo control 25% (18 a 32)	<0.001	4 (3 a 5)
-% Pacientes con respuesta virológica sostenida, definida como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la finalización del tratamiento	63%	66%	38%	- Grupo 3 vs Grupo control 28% (21 a 35)	<0.001	4 (3 a 5)
Resultados secundarios de interés				-Grupo 2 vs Grupo control 18% (11 a 25)	<0.001	5 (4 a 9)
-% Pacientes con respuesta al final del tratamiento, definida como un nivel indetectable de ARN-VHC en el momento en que el tratamiento de estudio se suspendió. El final de la terapia era la real (no asignado) al final	71%	76%	53%	- Grupo 3 vs Grupo control 23% (16 a 30)	<0.001	4 (3 a 6)

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

<i>del tratamiento.</i>						
-% Pacientes con tasa de recaída, definida como la proporción de pacientes con un nivel detectable de ARN del VHC al final del período de seguimiento.	9%	9%	22%	-Grupo 2 vs Grupo control 13% (5 a 20)	<0.001	8 (5 a 18)
				- Grupo 3 vs Grupo control 13% (6 a 20)	<0.001	8 (5 a 16)
Resultados por subgrupos						
-Resultado principal en cohorte de raza negra	42%	53%	23%	Grupo 2 vs Grupo control 19% (2 a 37)	0.04	5 (3 a 63)
				- Grupo 3 vs Grupo control 30% (12 a 47)	0.004	3 (2 a 8)
-Resultado principal en cohorte de raza no negra	67%	68%	40%	-Grupo 2 vs Grupo control 27% (19 a 34)	<0.001	4 (3 a 5)
				- Grupo 3 vs Grupo control 28% (21 a 36)	<0.001	4 (3 a 5)

Resultados de eficacia RESPOND-2:

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

Breve descripción

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

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

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

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

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

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

Todos los pacientes fueron seguidos hasta la semana 72.

-**Criterios de inclusión:** Capacidad de respuesta demostrada a interferón (duración mínima del tratamiento de 12 semanas). Se definieron, tanto pacientes que tengan una falta de respuesta (una disminución en el nivel de ARN-VHC de al menos 2 log₁₀ UI/ml en la semana 12 pero con un nivel detectable de ARN-VHC durante el período de tratamiento), como pacientes con recurrencia (nivel de ARN-VHC indetectable al final del tratamiento, sin el logro posterior de la RVS, es decir, con un nivel detectable de ARN-VHC durante el período de seguimiento).

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

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

-Pérdidas: No hubo.

-Tipo de análisis: ITT / ITTm.

Resultados

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

n.d. = no disponible el valor de p

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

TELAPREVIR

Resultados de eficacia ADVANCE:

Referencia: Jacobson et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. NEJM 2011;364:2405-16. Estudio ADVANCE.

Breve descripción

-Nº de pacientes: 1095 pacientes.

-Diseño: Fase III, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

-Telaprevir: 750 mg/8h v.o. con las comidas.

-Peg-interferón alfa-2a: 180 mcg/semanal s.c..

-RBV: 1000 mg por día (en pacientes con peso inferior a 75 kg) o 1200 mg por día (en pacientes que pesan ≥ 75 kg), divididas en dos tomas por v.o.

- **Grupo Control (Placebo12/PR48):** Placebo en combinación con peg-interferón alfa-2a y RBV durante 12 semanas, seguido de 36 semanas de peg-interferón alfa-2a y RBV.
- **Grupo Tratamiento 1 (T8/Placebo4/PR24or48):** Telaprevir junto a peg-interferón alfa-2a y RBV durante 8 semanas, seguido de 4 semanas de placebo combinado con peg-interferón alfa-2a y RBV, seguido de 12 a 36 semanas de peg-interferón alfa-2a y RBV, en función de la respuesta individual a telaprevir.
- **Grupo Tratamiento 2 (T12/PR24or48):** Telaprevir junto con peg-interferón alfa-2a y RBV durante 12 semanas, seguido de 12 a 36 semanas de peg-interferón alfa-2a y RBV, en función de la respuesta individual a telaprevir.

Los pacientes que recibieron telaprevir y tuvieron niveles de ARN-VHC superior a 1000 UI/ml en la semana 4, suspendieron telaprevir, pero continuaron con biterapia. Todos los pacientes que en la semana 12 presentaban menos de una disminución de 2 log10 en los niveles de ARN-VHC respecto al valor basal, suspendieron el tratamiento. Los pacientes interrumpieron el tratamiento si tuvieron niveles detectables de ARN-VHC entre las semanas 24 y 40.

-Criterios de inclusión: Pacientes que no han sido tratados previamente con ningún tipo de tratamiento para la infección crónica por VHC, edad 18-70 años, infección por VHC genotipo 1, cirrosis compensada y ausencia de antígeno de superficie de VHB, así como la ausencia de anticuerpos contra VIH tipo 1 y 2.

-Criterios de exclusión: Pacientes donde esté contraindicado el uso de RBV y/o peg-interferón alfa-2a, enfermedad hepática descompensada o causada por otro enfermedad, pacientes trasplantados y pacientes con hepatocarcinoma.

-Pérdidas: 1095 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales 7 no recibieron ningún tipo de tratamiento. Se analizaron por tanto 1088 pacientes.

-Tipo de análisis: ITT.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat 1 N (364 pac)	Trat 2 N (363 pac)	Trat control N (361 pac)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal				-Grupo 1 vs Grupo control 25% (18 a 32)	<0.001	4 (3 a 6)
-% de pacientes con niveles plasmáticos indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la última dosis prevista de tratamiento del estudio (RVS).	69%	75%	44%	- Grupo 2 vs Grupo control 31% (24 a 38)	<0.001	3 (2 a 4)
Resultados secundarios de interés				-Grupo 1 vs Grupo control 23% (16 a 30)	<0.001	4 (3 a 6)
-% de pacientes con niveles ARN-VHC indetectables en la semana 72 al final del tratamiento. La evaluación de 72 sem se realizó	67%	73%	44%			

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

24 sem después del final del tratamiento en pacientes que recibieron 48 sem de tratamiento y 48 sem después del final del tratamiento en pacientes que recibieron 24 sem de tratamiento.				- Grupo 2 vs Grupo control 29% (22 a 36)	<0.001	3 (3 a 5)
Resultados por subgrupos						
-Resultado principal en cohorte de raza negra	58%	62%	25%	-Grupo 1 vs Grupo control 33% (10 a 55)	<0.001	3 (2 a 10)
				- Grupo 2 vs Grupo control 37% (12 a 61)	<0.001	3 (2 a 8)
-Resultado principal en cohorte de raza blanca	70%	75%	46%	-Grupo 1 vs Grupo control 24% (16 a 31)	<0.001	4 (3 a 6)
				- Grupo 2 vs Grupo control 29% (22 a 36)	<0.001	3 (3 a 5)

Tabla 4. Referencia: Zeuzem S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. NEJM 2011; 364(25):2417-28. Estudio REALIZE.

Breve descripción:

-**Nº de pacientes:** 663 pacientes.

-**Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:2:1), doble ciego y controlado con placebo.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

Telaprevir se administró vía oral en dosis de 750 mg cada 8 horas; peg-interferón alfa-2a se administró vía s.c. en una dosis de 180 µgr/semana y RBV se administró vía oral en una dosis de 1000 a 1200 mg por día.

- Grupo Control (PR48): Placebo, peg-interferón y RBV durante 16 semanas, seguido de peg-interferón más RBV durante 32 semanas.
- Grupo Tratamiento 1 (T12PR48): Telaprevir, peg-interferón y RBV durante 12 semanas, seguido de placebo más peg-interferón y RBV durante 4 semanas, y luego peg-interferón más RBV durante 32 semanas solamente.
- Grupo Tratamiento 2 (LI-T12PR48): Placebo, peg-interferón y RBV durante 4 semanas, seguido de telaprevir junto con peg-interferón más RBV durante 12 semanas, y luego peg-interferón más RBV durante 32 semanas solamente.

Telaprevir se suspendió si los niveles de ARN-VHC fueron mayores de 100 UI/ml en las semanas 4, 6 y 8 después del inicio del tratamiento con telaprevir, en tales casos, los pacientes siguieron siendo tratados con peg-interferón más RBV.

Todo el tratamiento tuvo que ser interrumpido si los pacientes tenían menos de una disminución de 2 log10 en el ARN-VHC en la semana 12 en el grupo T12PR48 y el grupo de control, o en la semana 16 en el grupo T12PR48 o en los casos donde el ARN-VHC fue detectable a las 24 ó 36 semanas. Aquellos pacientes que interrumpieron telaprevir debido a la regla de detención se consideraron que tuvieron fracaso virológico.

-**Criterios de inclusión:** Edad 18-70 años, infección por VHC genotipo 1 con niveles plasmáticos detectables del ARN-VHC, haber sido tratado con al menos el 80% de la dosis de tratamiento basado en RBV + peg-interferón y no haber alcanzado la RVS, haberse realizado una biopsia hepática en los 18 meses anteriores a ser seleccionado para el ensayo.

-**Criterios de exclusión:** Pacientes donde esté contraindicado el uso de RBV y/o peg-interferón alfa-2a, enfermedad hepática descompensada o causada por otro enfermedad y pacientes con hepatocarcinoma.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

-Pérdidas: 663 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales 1 no recibió ningún tipo de tratamiento. Se analizaron, por tanto, 662 pacientes.

-Tipo de análisis: ITT.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat 1 N (266 pac)	Trat 2 N (264 pac)	Trat control N (132 pac)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal						
-% Pacientes con niveles plasmáticos indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la última dosis prevista de tratamiento del estudio (RVS).	64%	66%	17%	-Grupo 1 vs Grupo control 47% (37 a 57)	<0.001	2 (2 a 3)
				- Grupo 2 vs Grupo control 49% (41 a 58)	<0.001	2 (2 a 2)
-% Pacientes con recaída a tratamiento previo que alcanzan la RVS.	83%	88%	24%	-Grupo 1 vs Grupo control 59% (50 a 67)	<0.001	2 (1 a 2)
				- Grupo 2 vs Grupo control 64% (55 a 72)	<0.001	2 (1 a 2)
-% Pacientes sin respuesta virológica (sin respuesta o respuesta parcial) a tratamiento previo que alcanzan la RVS.	41%	41%	9%	-Grupo 1 vs Grupo control 32% (21 a 43)	<0.001	3 (2 a 5)
				- Grupo 2 vs Grupo control 32% (21 a 43)	<0.001	3 (2 a 5)
-% Pacientes con respuesta parcial a tratamiento previo que alcanzan la RVS.	59%	54%	15%	-Grupo 1 vs Grupo control 44% (25 a 64)	<0.001	2 (2 a 4)
				- Grupo 2 vs Grupo control 39% (20 a 59)	<0.001	3 (2 a 5)
-% Pacientes sin respuesta a tratamiento previo que alcanzan la RVS.	29%	33%	5%	-Grupo 1 vs Grupo control 24% (11 a 36)	<0.001	4 (3 a 9)
				- Grupo 2 vs Grupo control 28% (15 a 41)	<0.001	4 (2 a 7)