

**Jornadas 2012 de Actualización en Atención Farmacéutica al
Paciente con Patologías Víricas**

Farmacoeconomía de la nueva generación de fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica: inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C

Dr. Miguel A. Casado
Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia
ma_casado@porib.com

Madrid, 10 de mayo de 2012

Farmacoeconomía de la nueva generación de fármacos para el tratamiento del VHC

- **Introducción**
- **Informes internacionales**
- **Informes nacionales**
- **Análisis coste-efectividad**
- **Coste tratamiento hepatitis crónica C**
- **Reflexiones para la sostenibilidad del SNS con inhibidores de la proteasa**



Criterios y recomendaciones para boceprevir y telaprevir en pacientes mono infectados con VHC*



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA BÁSICA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Y FARMACIA

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C (VHC)

- CRITERIOS Y RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON BOCEPREVIR Y TELAPREVIR DE LA HEPATITIS CRÓNICA C (VHC) EN PACIENTES MONOINFECTADOS
- ESTRATEGIA TERAPÉUTICA RECOMENDADA PARA EL USO DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C (VHC) EN PACIENTES MONOINFECTADOS EN EL ÁMBITO DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA UT/V1/28022012

Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave en el mundo occidental, donde los niveles de infecciones crónicas oscilan en la mayoría de los países entre el 1,7 y el 3 %. El tratamiento actual de la infección, con la combinación de interferón pegilado (P-IFN) y ribavirina (RIB), consigue tasas de curación del 50 % de los casos de los enfermos infectados por el genotipo 1, que es la forma más común (75 % de los infectados).

La comercialización de boceprevir y telaprevir, los primeros inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C, supone un cambio esperanzador en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC. La introducción de la triple terapia que incluye, además de P-IFN y RIB, un agente antiviral directo (AAD) como telaprevir o boceprevir puede permitir que se alcance una tasa de curación del 75 % en los enfermos infectados por el genotipo 1, que no hayan recibido tratamiento alguno (esfuerzo activo) y de cerca del 50 % en los que no hayan presentado respuesta a un tratamiento doble previo. Boceprevir y telaprevir no están actualmente indicados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC causada por otros genotipos.

Sin embargo, la triple terapia puede asociarse a ciertos efectos indeseables. Por ejemplo, a la presencia de erupciones cutáneas (telaprevir) que hasta en un 5% de los casos puede ser grave, de anemia (telaprevir y boceprevir) o de disgeusia (boceprevir). Por otro lado, la interrupción de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. Estos fenómenos, aunque parecen que desaparecen de manera progresiva, meses, a día de hoy, un significado incierto. No hay ningún estudio que haya valorado la sensibilidad o la respuesta posterior de estos pacientes a otros tratamientos de la misma familia.

En definitiva, la triple terapia tiene una eficacia superior a la del tratamiento clásico, pero ocasiona más efectos secundarios y, además, implica la necesidad de una evaluación más exhaustiva y un seguimiento más frecuente de los enfermos en tratamiento. Ambos hechos pueden tener un impacto potencial importante en los centros que atienden enfermos con hepatitis C.

Entre avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica hay que mencionar, además, los dos escenarios que merecen una reflexión. Por un lado, existen más de 50 medicamentos diferentes, en fase II y III, que pueden estar disponibles en un futuro próximo y que pueden significar un aumento más amplio de la tasa de curación, con menor tiempo de tratamiento y un menor número de efectos secundarios. Cualquier tratamiento que se prescriba en la actualidad debe tener en cuenta este hecho y tener en cuenta que debe adoptar una actitud prudente en cuanto a la incorporación a la práctica de este tratamiento para los próximos meses.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la incorporación de los nuevos antivirales para el VHC incrementará la duración del tratamiento y aumentará en muchos enfermos la duración del

tratamiento, pero también que aumentará considerablemente el coste y el número y la intensidad de sus efectos adversos.

Por ello, resulta razonable adoptar unos criterios que permitan la máxima eficacia (tauxes de resultados posibles con el coste de la acción que se suspondrá) y la mayor seguridad de los pacientes (prevención de los efectos adversos y atención lo más rápida posible cuando aparezcan).

La introducción de nuevos medicamentos en la práctica diaria — desde su autorización a su uso en los pacientes— es un proceso en el que participan diferentes actores. Los medicamentos han sido autorizados por la Comisión Europea mediante un procedimiento centralizado acelerado dando sus prometedores resultados. En España y otros países han sido objeto de programas de acceso precoz mediante el uso compartido de cohortes en algunos mismos días. Los procedimientos de decisión sobre precio y financiación han sido también rápidos. La comercialización efectiva de nuevos medicamentos abre un grupo muy numeroso de pacientes que potencialmente podrían beneficiarse. Aquellos pacientes mono infectados por los que existe ya una indicación autorizada pero también para expectativas en pacientes en los que potencialmente puede haber un uso fuera de indicación (co-infectados por el VHC y VIH, pacientes trasplantados o niños). Ello además, mientras existe un marcado entorno clínico con boceprevir, telaprevir y otros nuevos grupos de nuevos antivirales que arrojan respuestas sobre algunas dudas que aún persisten, es determinante subvaloración e infravaloración las posibilidades de curación de la enfermedad.

En este escenario, cambian además en plazos muy cortos de tiempo, surge la necesidad de desarrollar unos criterios partiendo de dos axiomas. En primer lugar, es el consumo de pacientes mono infectados, la máxima efectividad se conseguirá iniciando la triple terapia en pacientes con infección crónica y estadios tempranos de la enfermedad, asociados a aquellos con efectos adversos por efectos terapéuticos que sería previsiblemente más eficaces y con menos efectos secundarios y progresivos, en la medida de lo posible, que aquellos con enfermedad más grave y menor probabilidad de responder a la triple terapia participando de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos que se están desarrollando. En segundo lugar, que para los usos fuera de indicación (que son objeto de unas recomendaciones de uso por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) sigue habiendo ensayos clínicos en marcha y que estos son el mejor modo de incrementar el conocimiento sobre su efectividad y su tratamiento, de modo que el uso en estas poblaciones debería estar restringido al grado de conocimiento que hay sobre ellas y que hay que recordar que no es suficiente para garantizar una autorización de comercialización.

Todo ello sin olvidar que existe una justa expectativa entre los pacientes infectados por el VHC que hay que satisfacer, pero garantizando su seguridad y la eficacia de los recursos empleados en su tratamiento.

Página 1 de 7

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA RECOMENDADA PARA EL USO DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C (VHC) EN PACIENTES MONOINFECTADOS EN EL ÁMBITO DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

El documento de "Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con Boceprevir y Telaprevir de la hepatitis C (VHC) en pacientes mono infectados", recoge las situaciones clínicas en las que el beneficio para los pacientes cuyo tratamiento incluya inhibidores de proteasa para VHC es claramente mayor respecto a la biterapia. Igualmente recoge la información emanada de los ensayos clínicos realizados y establece un posicionamiento terapéutico en función de la evidencia científica publicada.

Dado el amplio arsenal de medicamentos en investigación para el tratamiento de esta patología, la necesidad de hacer una introducción ordenada de estos tratamientos y el principio de prudencia que debe guiar a la hora de utilizar un nuevo tratamiento en aras a garantizar un uso seguro del mismo, se hace necesario establecer criterios de uso en función de la gravedad de la patología.

Tomando como referencia estos aspectos, la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, con fecha 28 de febrero de 2012, ha acordado establecer una estrategia terapéutica recomendada en este ámbito, considerando que es necesario priorizar el tratamiento a aquellos enfermos con una enfermedad más avanzada o a aquellos otros en los que el fármaco se ha mostrado con una mejor relación beneficio/riesgo.

Por lo tanto, a fin de alcanzar la máxima eficiencia y seguridad en el uso de los mismos, se propone que el **orden de prioridad se establezca en función del grado de fibrosis**, considerándose como tal los pacientes:

- Pacientes con grado de fibrosis F3 o F4 diagnosticada mediante biopsia hepática o fibroscan (invasivo y pretratados)
- Pueden considerarse excepciones:
 - pacientes con alta carga viral y con alto nivel de contagio, en función de su situación social / profesional
 - pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad
 - mujeres jóvenes con deseos de procrear.

Página 1 de 2

* Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/28022012 (AEMPS)



Crterios y recomendaciones para boceprevir y telaprevir en pacientes mono infectados con VHC*

Grado de Fibrosis		F0-F1	F2	F3	F4
Naïve	IL28B CC	biterapia	biterapia	triple terapia	triple terapia
	IL28B TT/TC	esperar tratamientos mejores	triple terapia	triple terapia	triple terapia
Con recaída		triple terapia	triple terapia	triple terapia	triple terapia
Con respuesta parcial		esperar tratamientos mejores	triple terapia	triple terapia	triple terapia
Con respuesta nula		esperar tratamientos mejores	PR 4 semanas, si $< \log_{10}$, parar y esperar tratamientos mejores	PR 4 semanas, si $< \log_{10}$, parar y esperar tratamientos mejores	PR 4 semanas, si $< \log_{10}$, parar y esperar tratamientos mejores
			PR 4 semanas, si $\geq \log_{10}$ triple terapia	PR 4 semanas, si $\geq \log_{10}$ triple terapia	PR 4 semanas, si $\geq \log_{10}$ triple terapia

Tipo de Paciente

* Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/28022012 (AEMPS)

Comparaciones indirectas

- Hasta el momento no se dispone de estudios comparativos entre ambos fármacos
- Dadas las características y el desarrollo de los ensayos clínicos publicados, es metodológicamente muy complejo las comparaciones entre fármacos

Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis

This article was published in the following Dove Press journal:
Therapeutics and Clinical Risk Management
7 March 2012
[Number of times this article has been viewed](#)

Curtis L Cooper¹
Eric Druyts²
Kristian Thorlund³
Jean B Nachega⁴
Antoine C El Khoury⁵
Christopher O'Regan⁶
Edward J Mills^{2,3}

¹Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, ²Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Canada; ³Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁴Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD; ⁵Merck and Co, Inc, Whitehouse Station, NJ; ⁶Merck Sharp and Dohme Ltd, Hoddesdon, Hertfordshire, United Kingdom

Background: The aim of this study was to examine the relative efficacy and safety of boceprevir and telaprevir, when used in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin, using an indirect comparison meta-analysis.

Methods: Published phase II and phase III randomized placebo-controlled trials examining the efficacy of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C virus genotype 1 infected adult populations were included. The primary outcomes were sustained virologic response, relapse, and discontinuation of all study drugs. Secondary outcomes included the adverse events of anemia, neutropenia, rash, and pruritus.

Results: Four boceprevir trials and six telaprevir trials were included. No significant differences were observed for sustained virologic response among either naïve (relative risk [RR] 1.14, 95% confidence interval [CI] 0.93–1.37, $P = 0.20$) or experienced patients (RR 0.81, 95% CI 0.52–1.23, $P = 0.30$). Similarly, for relapse among naïve (RR 0.80, 95% CI 0.18–3.45, $P = 0.77$) and experienced patients (RR 1.71, 95% CI 0.90–3.24, $P = 0.10$), or discontinuation of therapy for naïve (RR 0.80, 95% CI 0.28–2.29, $P = 0.72$) and experienced patients (RR 0.88, 95% CI 0.69–1.12, $P = 0.30$). Telaprevir was more likely to be associated with rash and pruritus, and boceprevir was more likely to be associated with neutropenia in certain patient populations.

Conclusion: Boceprevir and telaprevir appear comparable in terms of sustained virologic response, relapse, or discontinuation of therapy for patients treated with standard-dose therapy durations and response-guided therapy durations.

Farmacoeconomía de la nueva generación de fármacos para el tratamiento del VHC

- **Introducción**
- **Informes internacionales**
- **Informes nacionales**
- **Análisis coste-efectividad**
- **Coste tratamiento hepatitis crónica C**
- **Reflexiones para la sostenibilidad del SNS con inhibidores de la proteasa**

Informes NICE. Boceprevir*

Pacientes Naïve

In treatment-naïve patients, the base-case incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) for boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin compared with peginterferon alfa and ribavirin alone were £11,601 per QALY gained (incremental costs £10,570; incremental QALYs 0.91) for the whole population (METAVIR score F0–4), £10,565 per QALY gained for patients without cirrhosis (METAVIR score F0–3) and £8880 per QALY gained for patients who received response-guided therapy. The base-case ICER was £246,958 per QALY gained for treatment-naïve patients with compensated cirrhosis (METAVIR score F4).

* <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf>

Informes NICE. Boceprevir*

Pacientes tratados previamente con PR

In previously treated patients, the base-case ICERs for boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin compared with peginterferon alfa and ribavirin alone were £2909 per QALY gained (incremental costs £5478; incremental QALYs 2.00) for the whole population (METAVIR score F0–4), £3327 per QALY gained for patients without cirrhosis (METAVIR score F0–3), £817 per QALY gained for patients with compensated cirrhosis (METAVIR score F4) and £4817 per QALY gained for patients whose disease had not responded to previous therapy ('null responders').

* <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf>

Informes NICE. Boceprevir*

In summary...

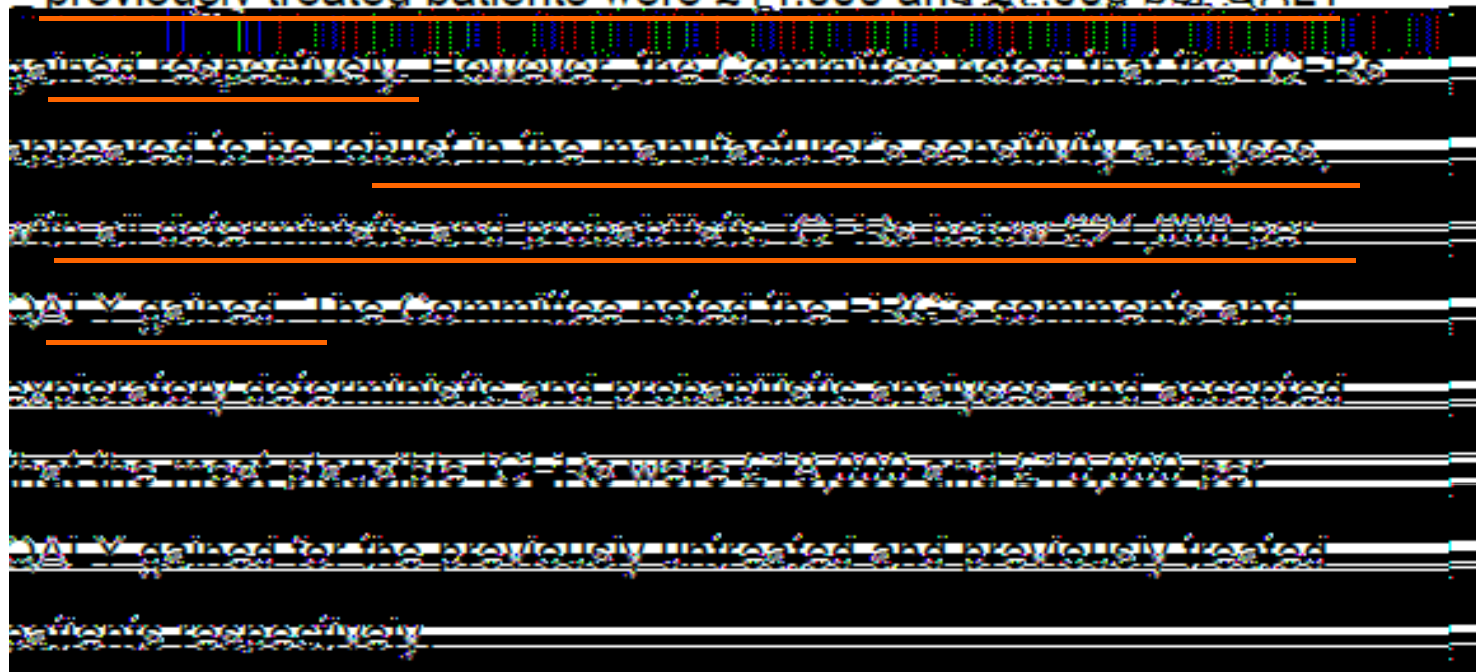
The Committee concluded its decision-making on the modelling should be based on the whole population (METAVIR score F0–4) for both the treatment-naive and previously treated populations because there was considerable uncertainty associated with the modelling of patients with compensated cirrhosis.

The Committee concluded that the base-case ICERs for boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin compared with peginterferon alfa and ribavirin alone for the treatment-naive population (£11,601 per QALY gained) and the previously treated population (£2909 per QALY gained) were robust to sensitivity analyses and were all below £20,000 per QALY gained, demonstrating that boceprevir represents a cost-effective use of NHS resources for patients with genotype 1 chronic hepatitis C.

* <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf>

Informes NICE.Telaprevir*

The Committee considered the manufacturer's base-case results and noted that the deterministic ICERs for previously untreated and previously treated patients were £14,000 and £7,000 per QALY



* <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13486/58478/58478.pdf>

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Boceprevir (Naïve)*

Patient group	Incremental cost	Incremental quality adjusted life years (QALYs)	Cost per QALY
Patients with fibrosis scores F0 – F3	£8,712	0.991	£8,800
Cirrhotic patients (fibrosis score F4)	£17,949	1.531	£11,722

Telaprevir (Naïve)**

The submitting company estimated an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of £14,230 per quality adjusted life year (QALY), consisting of an incremental cost of £11,478 and a 0.81 QALY gain for telaprevir/PR over PR alone. The use of response guided therapy contributed to the overall cost-effectiveness of telaprevir/PR. The cost-effectiveness of telaprevir/PR also improved according to disease severity at baseline, with estimates of £19.3K/QALY, £12.8K/QALY, and £10.6K/QALY for mild, moderate and cirrhosis patient sub-groups respectively.

* http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf

** http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Boceprevir (Pretratados)*

Patient group	Incremental cost	Incremental quality adjusted life years (QALYs)	Cost per QALY
Patients with fibrosis scores F0 – F3	£14,787	1.923	£7,690
Cirrhotic patients (F4)	£7,460	5.46	£1,368
Null responders	£18,515	2.3	£8,042

Telaprevir (Pretratados)**

The submitting company estimated the following results for telaprevir/PR vs PR alone:

Patient group	Incremental cost	Incremental quality adjusted life years (QALYs)	Incremental cost per QALY
All patients	£10,478	1.11	£9,440
Prior relapser patients	£7,555	1.41	£5,363
Prior partial responder patients	£11,085	1.05	£10,558
Null responders	£15,764	0.57	£27,725

* http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_ Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf

** http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf

Farmacoeconomía de la nueva generación de fármacos para el tratamiento del VHC

- **Introducción**
- **Informes internacionales**
- **Informes nacionales**
- **Análisis coste-efectividad**
- **Coste tratamiento hepatitis crónica C**
- **Reflexiones para la sostenibilidad del SNS con inhibidores de la proteasa**

Evaluación Osakidetza. Boceprevir*

COSTE DEL TRATAMIENTO

Comparación con la terapia de referencia PR según datos de EC SPRINT-2 Y RESPOND-2				
	BOC + PR	Peginterferón alfa-2b + Ribavirina (PR)		
Presentación comercial	E/336 Cáp. duras	Pegintron 120mcg + Ribavirina genérica 200mg		
Precio: PVL -7,5% + IVA 4% (€)	2.909 (BOC) 727 + 147 = 874 €/sem	142 + 0,14 (PR) 142 + 0,14*35= 147 €/sem		
Posología*	12 Cáp./día BOC+ PR	120mcg/sem + 1000mg/día		
Coste 48 semanas del tto control (PR)		147*48= 7.056 €		
Coste eficacia incremental (CEI)	Costes	Diferencia de costes	Diferencia de eficacia	NNT /CEI
Naives 28 semanas (1)	$(4*147) + (24*874) = 21.564 €$	$21.564 - 7.056 = 14.508 €$	$63,3 - 37,7^{**} = 25,6\%$	NNT= 3,9 CEI= 56.581 €
Naives 48 semanas (2)	$(16*147) + (32*874) = 30.320 €$	$30.320 - 7.056 = 23.264 €$	$42,9 - 12,3^{***} = 30,6\%$	NNT= 3,3 CEI= 76.771 €
Naives cirróticos (3)	$(4*147) + (44*874) = 39.044 €$	$39.044 - 7.056 = 31.988 €$	$52,4 - 37,5^{****} = 14,9\%$	NNT= 6,7 CEI= 214.320 €
Cirróticos pretratados (3)	$(4*147) + (44*874) = 39.044 €$	$39.044 - 7.056 = 31.988 €$	$67,7 - 37,5^{****} = 30,2\%$	NNT= 3,3 CEI= 76.771 €
Pacientes pretratados 8 semanas tto (4)	$(16*147) + (32*874) = 30.320 €$	$30.320 - 7.056 = 23.264 €$	$58,6 - 21,3 = 37,3\%$	NNT= 2,7 CEI= 62.813 €
Pacientes pretratados en ausencia total de respuesta (5)	$(4*147) + (44*874) = 39.044 €$	$39.044 - 7.056 = 31.988 €$	$0\% - 37,5^{****} = -37,5\%$	NNT= 2,9 CEI= 82.785 €
Pacientes pretratados en ausencia total de respuesta (6)	$(4*147) + (44*874) = 39.044 €$	$39.044 - 7.056 = 31.988 €$	$24,1\% - 37,5^{****} = -13,4\%$	NNT= 2,9 CEI= 82.785 €

* http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/boceprevir_informe.pdf

Evaluación Osakidetza. Telaprevir*

COSTE DEL TRATAMIENTO

Comparación con la terapia de referencia PR según datos de EC ADVANCE y REALIZE.				
	TEL + PR		Peginterferón alfa-2a + Ribavirina (PR)	
Presentación comercial	E/168 Comprimidos		Pegasys 180 mg + ribavirina 200mg	
Precio unitario: PVL -7,5% + IVA 4% (€)	50,7 € /comprimido		159 €/jga Pegasys 180 mg 0,3 €/ caps ribavirina 200mg	
Posología*	6 comp/día TEL+ PR		180mcg/ sem + 1000mg-1200mg/día*	
Coste 12 semanas TEL	25.553 €			
Coste 24 sem. PR 1000- 1200mg*			4.068- 4.118 €	
Coste 48 sem. PR 1000- 1200mg*			8.136- 8.237 €	
Coste TPR 24 sem. 1000- 1200mg*	29.621- 29.671 €* (29.621- 29.671) (2,7- 4,2) (56.935- 89.162)			
Coste TPR 48 sem. 1000- 1200mg*	33.689- 33.790 €* (33.689- 33.790) (2,7- 4,2) (67.715- 106.044)			
Coste eficacia incremental (CEI)	Diferencia de costes TPR- PR*	Diferencia de eficacia	NNT	CEI
Naive 24 semanas	21.485 [†] €	30,9%	3,2	69.611€
37,7% (2,7- 4,2)	(56.935- 89.162)	(naive)		(25.693)
3,24	82.799€	Naive 48 semanas		25.693€
37,7% (2,7- 4,2)	(67.715- 106.044)	(no enVH; cirróticos)		30,9% (2,7- 4,2)
		Pretratados 48 semanas		25.693 €
(37- 57)	2,1 (1,8- 2,7)	54.883 € (44.973- 69.504)	Todos	48,8%
(49- 72)	1,7 (1,4- 2)	43.440 € (35.774- 51.106)	Recaldas	60,8%
5- 64)	2,3 (1,6- 4)	58.772 € (40.885- 102.212)	Respondedoras parciales	44% (2)
2- 38)	4 (2,6- 8,3)	102.212 € (66.438- 212.090)	No respondedoras	30% (1)

* http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/telaprevir_informe.pdf

Evaluación Osakidetza

Diferencias entre Boceprevir y Telaprevir*

DIFERENCIAS ENTRE TELAPREVIR Y BOCEPREVIR

BOCEPREVIR	TELAPREVIR
Posología más compleja, la duración de la terapia triple puede ser de 24, 32 o 44 semanas.	Posología más sencilla, la duración de la terapia triple es siempre de 12 semanas.
Necesario lead-in (4 semanas), permite descartar pacientes que no van a responder.	No necesita lead-in, no se descartan pacientes. Se podría hacer lead-in en "null responders".
Pacientes con recaída, la duración de la terapia siempre será de 48 semanas	Pacientes con recaída, la duración de la terapia se puede reducir en algunos pacientes a 24 semanas.
Reglas de parada: semanas 12 y 24	Reglas de parada: semanas 4, 12, 24 y 36
Toma decisión de duración de tratamiento en tratamiento guiado por la respuesta: semanas 8 y 24	Toma decisión de duración de tratamiento en tratamiento guiado por la respuesta: semanas 4 y 12.
Toma de decisión y reglas de parada en momentos diferentes. (mayor complejidad)	Toma de decisión y reglas de parada en el mismo momento. (más sencillo para el clínico).

* http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/telaprevir_informe.pdf

Evaluación Osakidetza

Diferencias entre Boceprevir y Telaprevir*

DIFERENCIAS ENTRE TELAPREVIR Y BOCEPREVIR

BOCEPREVIR	TELAPREVIR
Efectos adversos: anemia 47% (en los estudios se permitió el uso de eritropoyetina), neutropenia grado 3-4 (29%) y disgeusia 42%.	Efectos adversos: anemia 37% (en los estudios no se permitió el uso de eritropoyetina), exantema grave 4,8%, erupción 37% y prurito 50%.
En general, coste superior. Tendría menor coste que telaprevir tanto en pacientes naïve con respuesta rápida extendida (carga viral indetectable en las semanas 8 y 24) como en personas que no respondan al lead-in, ya que en estos últimos no se llegaría a iniciar el tratamiento con boceprevir. En pacientes en los que se interrumpa el tratamiento en las semanas 12 o 24 ya que no se llegaría a finalizar el tratamiento completo con boceprevir.	Coste inferior. En la semana 4 se interrumpiría el tratamiento en los no respondedores.
Menor evidencia en pacientes cirróticos	Mayor evidencia en pacientes cirróticos
Conservación en nevera (2-8°C), aunque estable hasta 3 meses a Tª ambiente	No necesita conservación en nevera (2-8°C)
Contiene lactosa	No contiene lactosa

* http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/telaprevir_informe.pdf

Informes GENESIS

BOCEPREVIR y TELAPREVIR
en pacientes mono infectados por VHC
Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
30/11/2011

- Los resultados de los ensayos clínicos con telaprevir y boceprevir muestran una acción antiviral rápida y potente, que se traduce en tasas de curación (RVS) clínica y estadísticamente muy superiores en comparación con el tratamiento estándar
- Ambos fármacos presentan un perfil de seguridad y tolerabilidad diferentes
- El importantísimo impacto económico que se deriva de la incorporación de ambos fármacos al arsenal terapéutico requiere de la protocolización exhaustiva de la utilización de los mismos y de la revisión periódica del manejo y los resultados terapéuticos obtenidos, así como estrategias de contención del gasto

LaFe
Hospital
Universitari
i Politécnic

Servicio
de Farmacia

cim

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

BOCEPREVIR (VICTRELIS® / MSD)

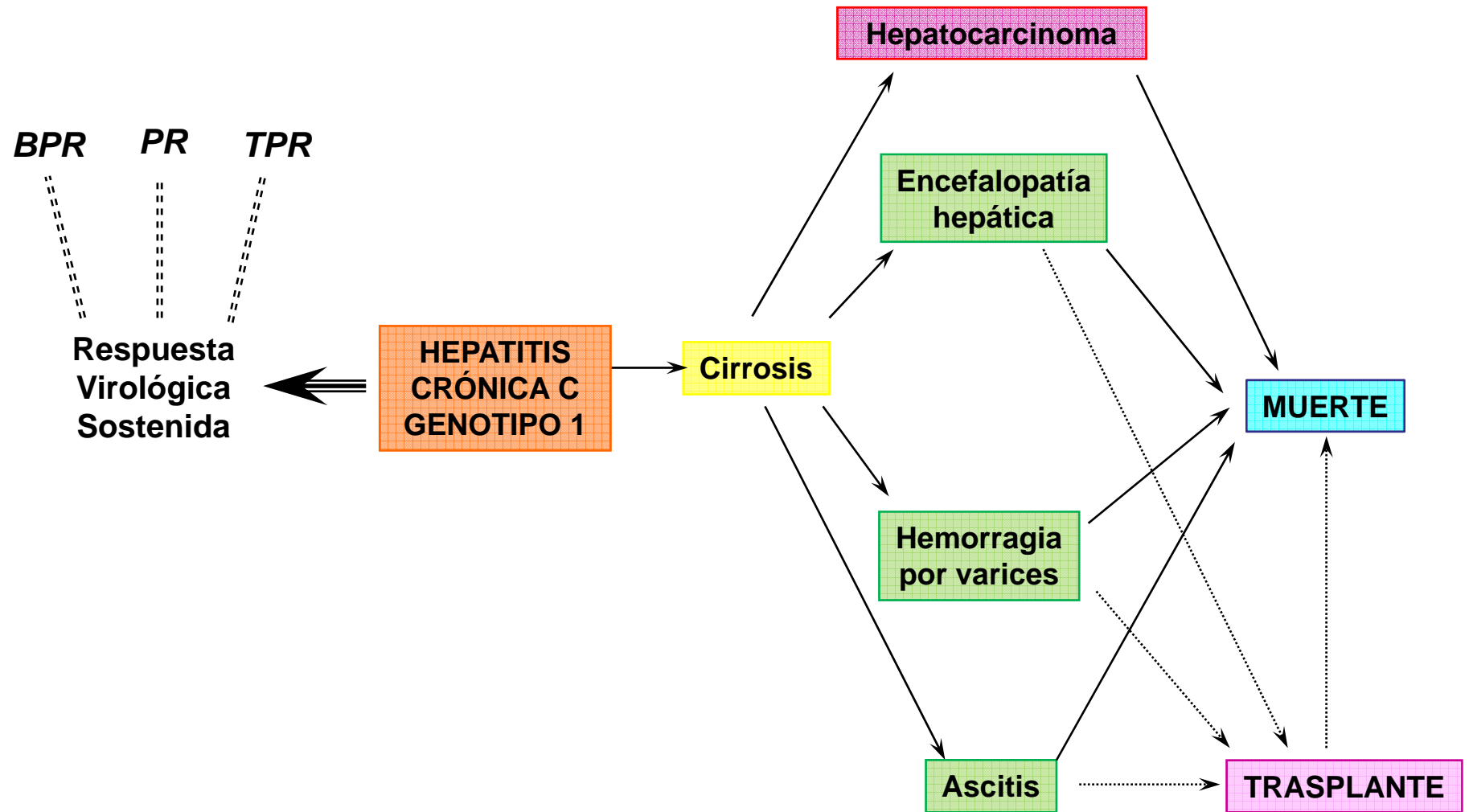
TELAPREVIR (INCIVO® / JANSSEN-CILAG)

- 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
- 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

Farmacoeconomía de la nueva generación de fármacos para el tratamiento del VHC

- **Introducción**
- **Informes internacionales**
- **Informes nacionales**
- **Análisis coste-efectividad**
- **Coste tratamiento hepatitis crónica C**
- **Reflexiones para la sostenibilidad del SNS con inhibidores de la proteasa**

Estadios clínicos de la hepatitis crónica C. Modelo de Markov



TITLE: Cost-Effectiveness of Boceprevir or Telaprevir for Untreated Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C

SHORT TITLE: COST-EFFECTIVENESS OF HCV PROTEASE INHIBITORS

AUTHORS: Calogero Cammà¹, Salvatore Petta¹, Marco Enea², Raffaele Bruno³, Fabrizio Bronte¹, Vincenza Capursi², Americo Cicchetti⁴, Giorgio L. Colombo⁵, Vito Di Marco¹, Antonio Gasbarrini⁶, and Antonio Craxi¹; on behalf of the WEF Study Group.

ABSTRACT

Background and aims: Randomized controlled trials (RCTs) show that triple therapy (TT) with peginterferon alfa, ribavirin and boceprevir (BOC) or telaprevir (TVR) is more effective than peginterferon-ribavirin dual therapy (DT) in the treatment of previously untreated patients with genotype 1 (G1) chronic hepatitis C (CHC). We assess the cost-effectiveness of TT compared to DT in the treatment of untreated patients with G1 CHC.

Methods: We created a Markov Decision Model to evaluate, in an untreated Caucasian patients aged 50 years, weight 70 kg, with G1 CHC and Metavir F2 liver fibrosis score, for a time horizon of twenty years, the cost-effectiveness of the following 5 competing strategies: 1) Boceprevir response-guided therapy (BOC-RGT); 2) Boceprevir IL28B genotype-guided strategy (BOC-IL28B); 3) Boceprevir rapid virologic response (RVR) guided strategy (BOC-RVR); 4) Telaprevir response-guided therapy (TVR-RGT); 5) Telaprevir IL28B genotype-guided strategy (TVR-IL28B). Outcomes included life-years gained (LYG), costs (in 2011 euros), and incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

Results: In the base case analysis BOC-RVR and TVR-IL28B strategies were the most effective and cost-effective of evaluated strategies. LYG was 4.04 with BOC-RVR, and 4.42 with TVR-IL28B. ICER compared with DT was €8.304 per LYG for BOC-RVR, and €11.455 per LYG for TVR-IL28B. The model was highly sensitive to IL28B CC genotype, likelihood of RVR and of sustained virologic response, and BOC/TVR prices.

Conclusions: In untreated G1 CHC patients aged 50 years, TT with first generation protease inhibitors is cost-effective compared with DT. Multiple strategies to reduce costs and improve effectiveness include RVR or genotype-guided treatment.

New Protease Inhibitors for the Treatment of Chronic Hepatitis C

A Cost-Effectiveness Analysis

Shan Liu, SM; Lauren E. Cipriano, BSc, BA; Mark Holodny, MD; Douglas K. Owens, MD, MS; and Jeremy D. Goldhaber-Fiebert, PhD

Background: Chronic hepatitis C virus is difficult to treat and affects approximately 3 million Americans. Protease inhibitors increase the effectiveness of standard therapy, but they are costly. A genetic assay may identify patients most likely to benefit from this treatment advance.

Objective: To assess the cost-effectiveness of new protease inhibitors and an interleukin (IL)-28B genotyping assay for treating chronic hepatitis C virus.

Design: Decision-analytic Markov model.

Data Sources: Published literature and expert opinion.

Target Population: Treatment-naive patients with chronic, genotype 1 hepatitis C virus mono-infection.

Time Horizon: Lifetime.

Perspective: Societal.

Intervention: Strategies are defined by the use of IL-28B genotyping and type of treatment (standard therapy [pegylated interferon with ribavirin]; triple therapy [standard therapy and a protease inhibitor]). Interleukin-28B–guided triple therapy stratifies patients with CC genotypes to standard therapy and those with non-CC types to triple therapy.

Outcome Measures: Discounted costs (in 2010 U.S. dollars) and quality-adjusted life-years (QALYs); incremental cost-effectiveness ratios.

Results of Base-Case Analysis: For patients with mild and advanced fibrosis, universal triple therapy reduced the lifetime risk for hepatocellular carcinoma by 38% and 28%, respectively, and increased quality-adjusted life expectancy by 3% and 8%, respectively, compared with standard therapy. Gains from IL-28B–guided triple therapy were smaller. If the protease inhibitor costs \$1100 per week, universal triple therapy costs \$102 600 per QALY (mild fibrosis) or \$51 500 per QALY (advanced fibrosis) compared with IL-28B–guided triple therapy and \$70 100 per QALY (mild fibrosis) and \$36 300 per QALY (advanced fibrosis) compared with standard therapy.

Results of Sensitivity Analysis: Results were sensitive to the cost of protease inhibitors and treatment adherence rates.

Limitation: Data on the long-term comparative effectiveness of the new protease inhibitors are lacking.

Conclusion: Both universal triple therapy and IL-28B–guided triple therapy are cost-effective when the least-expensive protease inhibitor are used for patients with advanced fibrosis.

Primary Funding Source: Stanford University.

Ann Intern Med. 2012;156:279-290.
For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

Farmacoeconomía de la nueva generación de fármacos para el tratamiento del VHC

- **Introducción**
- **Informes internacionales**
- **Informes nacionales**
- **Análisis coste-efectividad**
- **Coste tratamiento hepatitis crónica C**
- **Reflexiones para la sostenibilidad del SNS con inhibidores de la proteasa**

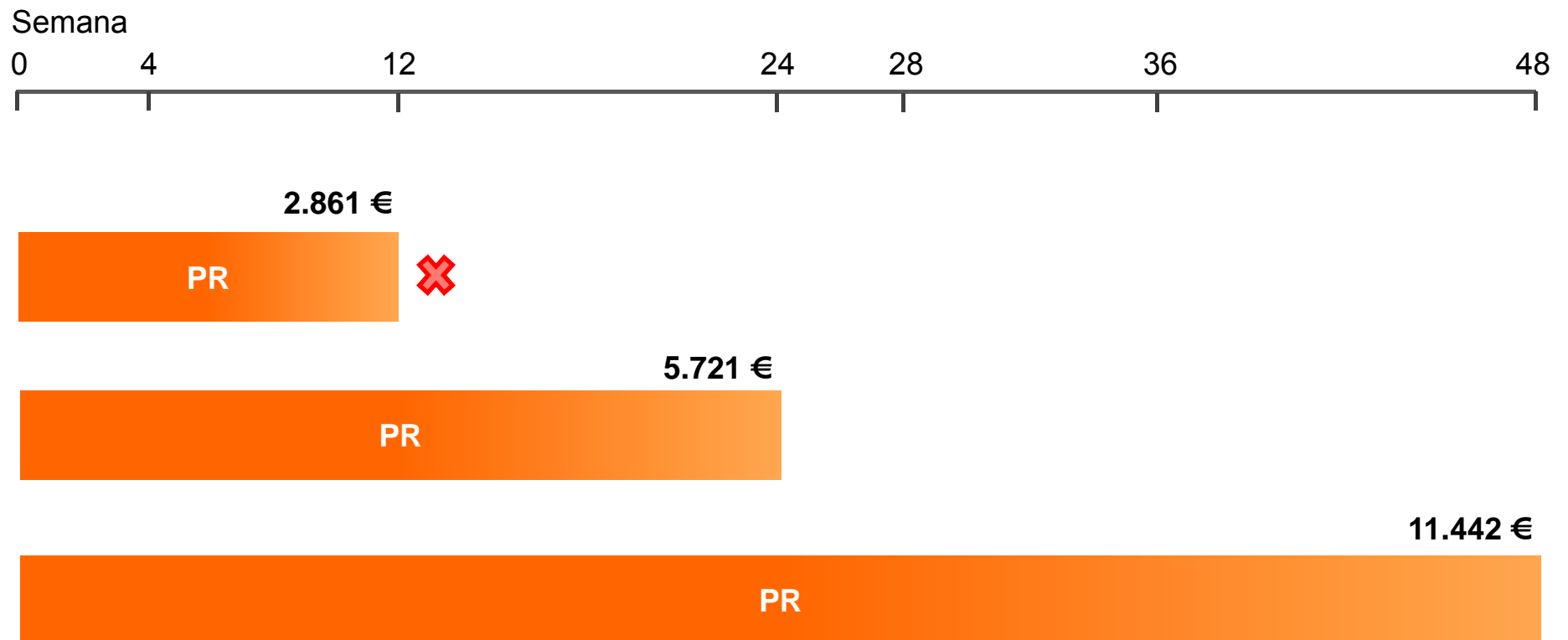
Costes semanales

Considerando un peso promedio de 75 kg para los pacientes:

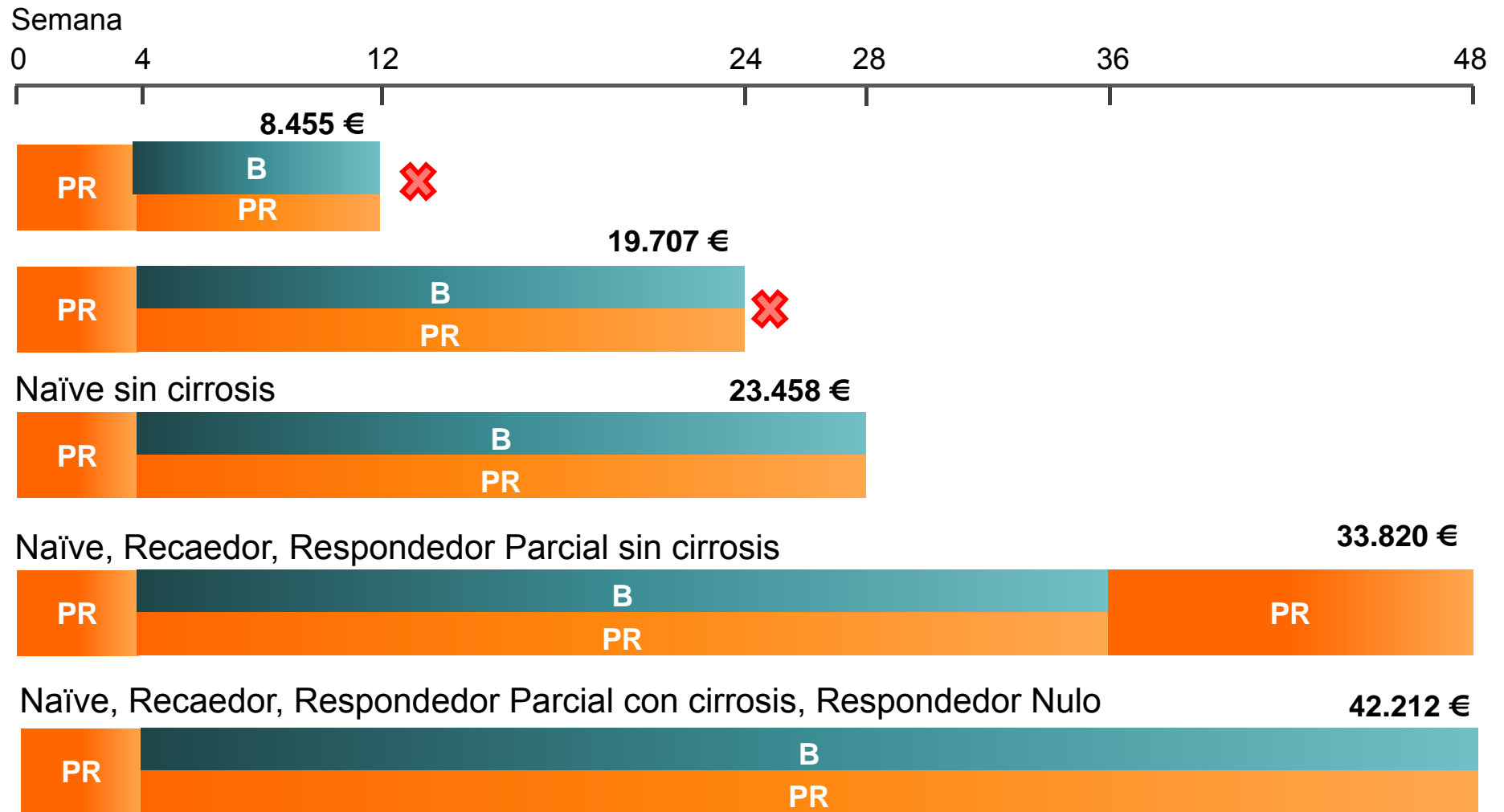
	Marca comercial	Posología	Coste semanal (€)
Ribavirina	Copegus [®]	5 cápsulas al día	115,75*
	Rebetol [®]	5 cápsulas al día	61,31
	Ribavirina Teva EFG	5 cápsulas al día	61,31
Peginterferón alfa	Pegasys [®]	180 µg por semana	177,07*
	Pegintrón [®]	120 µg por semana	177,07*
Inhibidor de Proteasa	Victrelis (Boceprevir) [®]	12 cápsulas al día	699,30*
	Incivo (Telaprevir) [®]	6 cápsulas al día	2.051,28*

*PVL menos 7,5% deducción según Real Decreto Ley 8/2010

Coste Peginterferon / Ribavirina (PR)

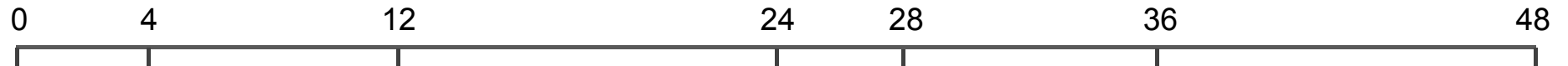


Coste PR + Boceprevir (B)



Coste PR + Telaprevir (T)

Semana



9.159 €



27.477 €



Naive y Recaedor sin cirrosis 30.337 €



Naive, Recaedor, Respondedor parcial sin/con cirrosis, Respondedor Nulo 36.058 €



Coste según características de los pacientes con VHC y genotipo 1

	Boceprevir (€)	Telaprevir (€)
Naïve		
Sin cirrosis	23.458 - 33.820	30.337 - 36.058
Con cirrosis	42.212	36.058
Recaedor		
Sin cirrosis	33.820	30.337 - 36.058
Con cirrosis	42.212	36.058
Respondedor Parcial		
Sin cirrosis	33.820	36.058
Con cirrosis	42.212	36.058
Respondedor Nulo		
Con / sin cirrosis	42.212	36.058

Coste de las reglas de parada

	Boceprevir (€)	Telaprevir (€)
Semana 4	954*	9.159
Semana 12	8.455	27.477
Semana 24	19.707	30.337

* Coste del “lead-in”: 4 semanas de tratamiento con PR

Coste según características de los pacientes con VHC y genotipo 1*

PACIENTES	Duración de tratamiento	Naïve		Pretratados		RECAEDORES		RESPONDEDORES PARCIALES		NULL-RESPONDERS						
		20%	80,0%	58,4%	26,5%	15,1%	RVS =	RVS =	RVS =	RVS =	RVS =					
BITERAPIA	48	5.525 € RVS = 46,0%	5.525 € RVS = 17,6%	5.525 € RVS = 22,1%	5.525 € RVS = 14,8%	5.525 € RVS = 5,4%	166	361	15	68	4	27	2	37		
RVS (pacientes curados / pacientes tratados)																
Coste por paciente curado		12.015 €		31.392 €		25.047 €		37.294 €		102.213 €						
T12PR24	12 / 24	28.362 € 58,4%	28.362 € 29,3%	28.362 € 53,8%			212	363	78	266	78	145				
T12PR48	12 / 48	31.125 € 41,6%	31.125 € 70,7%	31.125 € 46,2%	31.125 € 100,0%	31.125 € 100,0%	151	363	188	266	67	145	49	49	72	72
TELAPREVIR		29.511 € RVS = 78,5%	30.315 € RVS = 70,0%	29.639 € RVS = 84,1%	31.125 € RVS = 61,2%	31.125 € RVS = 30,6%	285	363	122	145	30	49	22	72		
RVS (pacientes curados / pacientes tratados)																
Coste por paciente curado		37.588 €		43.307 €		35.226 €		50.838 €		101.864 €						
B24PR28	24 / 28	20.677 € 44,0%					162	368								
B32PR48	32 / 48	28.797 € 46,7%	28.797 € 80,0%	28.797 € 80,0%	28.797 € 80,0%		172	368	258	323	166	208	92	115		
B44PR48	44 / 48	37.525 € 9,2%	37.525 € 20,0%	37.525 € 20,0%	37.525 € 20,0%	37.525 €	34	368	65	323	42	208	23	115	0	0
BOCEPREVIR		26.029 € RVS = 64,7%	30.543 € RVS = 57,5%	30.543 € RVS = 71,6%	30.543 € RVS = 46,1%	37.525 € RVS = 23,0%	238	368	149	208	53	115				
SVR (pacientes curados / pacientes tratados)																
Coste por paciente curado		40.246 €		53.118 €		42.637 €		66.272 €		163.146 €						

* Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (Anexo Económico)

Coste según características de los pacientes con VHC y genotipo 1*

	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%.

* Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Farmacoeconomía de la nueva generación de fármacos para el tratamiento del VHC

- **Introducción**
- **Informes internacionales**
- **Informes nacionales**
- **Análisis coste-efectividad**
- **Coste tratamiento hepatitis crónica C**
- **Reflexiones para la sostenibilidad del SNS con inhibidores de la proteasa**

Reflexiones para la sostenibilidad del SNS. Inhibidores de la proteasa

- **¿Se debe tratar a los pacientes con hepatitis crónica C con inhibidores de la proteasa?**
 - Incremento sustancial en eficacia (RVS)
 - Impacto presupuestario elevado
 - Los inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, son coste-efectivos frente a interferon pegilado más ribavirina
 - Selección de pacientes tratados, según:
 - Factores predictivos de respuesta: genotipo (G1), carga viral, fibrosis hepática (F3-F4), polimorfismo IL28 (CC,TT o TC), y
 - Relación beneficio/riesgo

Reflexiones para la sostenibilidad del SNS. Inhibidores de la proteasa

▪ ¿Con qué tratar?

- Promoción del uso eficiente de los recursos
- Criterios de suspensión o reglas de parada
- Acontecimientos adversos: exantema cutáneo, anemia y disgeusia
- Mutaciones: resistencia al tratamiento antiviral e incremento de costes
- Subgrupos de pacientes: coinfectados por VIH, trasplantados o niños
- Nuevos medicamentos en investigación
- Registro epidemiológico (recomendaciones de uso basada en efectividad, seguridad y coste)

[porib]

pharmacoeconomics & outcomes research iberia