Boceprevir

Indicació avaluada:

Per al tractament de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis C de genotip 1.

Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA)

16 de desembre 2011

CatSalut
Servei Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

1. Identificació del fàrmac i autors de l'informe

Fàrmac: boceprevir

Comissió farmacoterapèutica de referència: CFT de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Declaració de conflicte d'interessos dels autors: no es declara cap conflicte d'interès

2. Indicació clínica avaluada

Boceprevir per al tractament de la infecció crònica de l'hepatitis C (HCC) de genotip 1, en combinació amb peginterferó alfa i ribavirina, en pacients adults amb malaltia hepàtica compensada que no han rebut tractament prèviament o en aquells que hagin fracassat al tractament previ.

3. Àrea descriptiva del medicament

Nom genèric: boceprevir
Nom comercial: Victrelis®
Laboratori: Merck Sharp and Dohme Ltd
Grup terapèutic. Denominació: antivirals d'ús sistèmic. ATC: J05AE
Via d'administració: oral
Tipus de dispensació: ús Hospitalari
Via de registre: procediment centralitzat (EMA, via d'avaluació accelerada, com telaprevir).

Presentacions i preu	Unitats	CN	PVL+IVA
Victrelis® 200 mg càpsules dures	336 càpsules	682555	9,53 €/càpsula

4. Àrea d'acció farmacològica

4.1. Mecanisme d'acció

Boceprevir és un inhibidor de la proteasa vírica NS3 del virus de l'hepatitis C (VHC), unint-se de forma covalent però reversible, al grup serina del lloc actiu de la proteasa mitjançant un grup funcional alfa-cetoamida. El resultat és una inhibició de la funcionalitat de l'enzim impedint la replicació vírica a les cèl·lules infectades pel VHC.

4.2. Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS (27.07.2011) i EMA (3.08.2011):
Boceprevir està indicat en el tractament de la infecció crònica de l'hepatitis C (HCC) de genotip 1, en combinació amb peginterferó alfa i ribavirina, en pacients adults amb malaltia hepàtica compensada que no han rebut tractament prèviament o en aquells que hagin fracassat al tractament previ.

FDA (13.05.2011):
Boceprevir està indicat per al tractament de la infecció crònica per hepatitis C de genotip 1, en combinació amb peginterferó alfa i ribavirina, en pacients adults (majors de 18 anys) amb malaltia hepàtica compensada, incloent cirrosi, no tractament previ o que hagin fracassat prèviament al tractament amb interferó alfa i ribavirina. Consideracions a tenir en compte durant l'ús de boceprevir:

- No s'ha d'utilitzar com a monoteràpia i només en combinació amb peginterferó alfa i ribavirina;
- L'eficàcia de boceprevir no ha estat estudiada en pacients que prèviament hagin fracassat al règim de tractament incloent altres inhibidors de la proteasa NS3 del VHC.

L'eficàcia de boceprevir no s'ha estudiat en pacients amb resposta nul·la en un tractament previ amb peginterferó alfa i ribavirina (disminució de <2$\log_{10}$ de l'ARN-VHC a la setmana 12 de tractament amb peginterferó i ribavirina).

4.3. Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

El tractament amb boceprevir ha de ser iniciat i supervisat per un metge amb experiència en el maneig de l'HCC.

Posologia:

Boceprevir s'ha d'administrar en combinació amb peginterferó alfa i ribavirina.
La dosi recomanada és de 800 mg administrats via oral tres cops al dia (TID) amb aliments.
La dosi màxima diària és 2400 mg.
L'administració en dejú es pot relacionar amb una pèrdua d'eficàcia a causa d'una exposició subòptima.

Esquema de tractament en pacients no cirròtics adults que no han rebut tractament previ:

Avaluació d'ARN-VHC a la setmana 8 de tractament	**Avaluació d'ARN-VHC a la setmana 24 de tractament**	**Acció**
Indetectable	Indetectable	**Durada del tractament: 28 setmanes:** 1. Administrar ribavirina i peginterferó alfa (PR) durant les 4 primeres setmanes (*lead in*). 2. Continuar amb triple teràpia (PR + boceprevir) fins a la setmana 28.
Detectable	Indetectable	**Durada del tractament: 48 setm**:** 1. *Lead in.* 2. Continuar amb triple teràpia (PR + boceprevir) fins a la setmana 36. 3. Continuar amb PR fins a la setmana 48.

**Pauta només estudiada en pacients que havien fracassat al tractament previ i presentant resposta tardana.

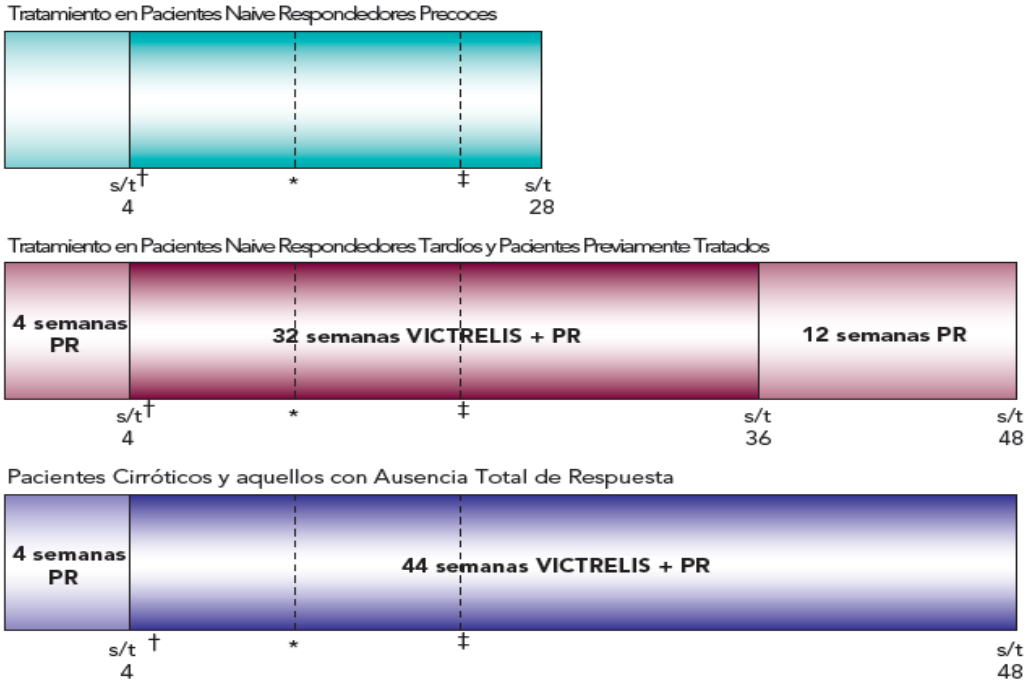
Esquema de tractament per a pacients no cirròtics adults que han fracassat al tractament previ:

Avaluació d'ARN-VHC a la setmana 8 de tractament	Avaluació d'ARN-VHC a la setmana 24 de tractament	Acció
Indetectable	Indetectable	**Durada del tractament de 48 setmanes:** 1. *Lead in.* 2.Continuar amb triple teràpia (PR+boceprevir) fins a la setmana 36. 3. Continuar amb PR fins a la setmana 48.
Detectable	Indetectable	

Esquema de tractament en pacients adults cirròtics i aquells amb absència total de resposta:

Avaluació d'ARN-VHC a la setmana 8 de tractament	Avaluació d'ARN-VHC a la setmana 24 de tractament	Acció
Indetectable	Indetectable	**Durada del tractament de 48 setmanes^^:** 1. *Lead in.* 2.Continuar amb triple teràpia (PR+boceprevir) fins a la setmana 48.
Detectable	Indetectable	

^^ La durada de la teràpia triple després del *lead in*, no pot ser inferior a 32 setmanes. En cas d'intolerància al tractament, s'haurà de considerar continuar les últimes 12 setmanes de tractament amb PR.



En tots els pacients, suspensió dels tres fàrmacs:

- Si l'ARN-VHC ≥ 100 UI/ml a la setmana 12.
- Si ARN-VHC detectable confirmat a la setmana 24.

Dosis oblidades:

En cas d'oblit d'una dosi.
Si falten ≥ 2 hores per a l'administració següent → prendre la dosi oblidada i continuar amb la pauta habitual.
Si falten < 2 hores per a l'administració següent → no prendre la dosi oblidada i continuar amb la pauta habitual.

4.4. Farmacocinètica

Absorció i efecte dels aliments en l'absorció:
Després de l'administració oral, boceprevir es va absorvir amb un Tmàx mitjà de 2 hores. Les dades farmacocinètiques (AUC, Cmàx, Cmín) de diferents dosis a l'estat d'equilibri estacionari, suggereixen que es produeix una menor absorció del fàrmac després d'administrar dosis superiors a 800 mg.
Presenta baixa acumulació, l'estat d'equilibri estacionari farmacocinètic es va assolir en aproximadament 24 h amb la posologia TID. Els paràmetres farmacocinètics en pacients sans van ser AUC 6147 ng.h/ml, Cmín 90 ng/ml i Cmàx de 1913 ng/ml. Els paràmetres farmacocinètics obtinguts van ser similars entre pacients sans i pacients amb HCC.
Els aliments van incrementar l'exposició a boceprevir fins a un 60% seguint l'esquema 800 mg TID. Es va observar que la biodisponibilitat de boceprevir és independent del tipus de menjar.

Distribució:
El volum mitjà de distribució aparent (Vd/F) és d'aproximadament 772 litres en l'estat d'equilibri estacionari. La unió a proteïnes plasmàtiques és d'aproximadament el 75%. Boceprevir s'administra com una barreja de dos diastereòmers. A l'estat d'equilibri estacionari, s'aconsegueix una relació 2:1 entre els dos diastereòmers, sent el majoritari el farmacològicament actiu.

Biotransformació:
Es metabolitza fonamentalment per via de l'aldocetoreductasa a metabòlits reductors de cetones que són farmacològicament inactius. Després d'una dosi de 800 mg de $_{14}$C-boceprevir, l'exposició mitjana d'aquests metabòlits és quatre vegades major que la de boceprevir. En menor mesura, boceprevir es metabolitza per la via oxidativa del CYP3A4/5.

Eliminació:
S'elimina amb una semivida plasmàtica d'aproximadament 3,4 hores. L'aclariment corporal mitjà (Cl/F) de boceprevir és aproximadament de 161 L/h. S'excreta un 79% per femta i un 9% per via urinària. Les dades disponibles indiquen que s'elimina fonamentalment pel fetge. Es va observar eliminació de boceprevir sense metabolitzar en un 8% per femta i un 3% per orina.

4.5. Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'hospital/mercat

	Telaprevir (Incivo®)	**Boceprevir (Victrelis®)**
Dosi usual	750 mg/8 h	800 mg/8 h
Presentacions	375 mg	200 mg
Comprimits/càpsules al dia	6 (2-2-2)	12 (4-4-4)
Interval d'administració	8 hores	8 hores (7-9 hores)
Via d'administració i forma farmacèutica	Oral. Comprimits recoberts amb pel·lícula	Oral. Càpsules dures
Insuficiència hepàtica	No recomanat en insuficiència hepàtica moderada o greu (Child-Pugh B-C puntuació ≥ 7) o malaltia hepàtica descompensada. No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh A, puntuació 5-6)	No recomanat si insuficiència hepàtica moderada o greu (Child-Pugh B o C, puntuació ≥ 7) o malaltia hepàtica descompensada. No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu, moderada o greu.
Insuficiència renal	No es recomana ajustar la dosi	No és necessari ajustar la dosi.
Interacció amb altres fàrmacs	-Inhibidor del CYP3A4: fàrmacs que són substrat d'aquest enzim -Fàrmacs inhibidors del CYP3A4 i/o glicoproteïna P -Fàrmacs que allarguen l'interval QT	-Inhibidor potent del CYP3A4/5. -Fàrmacs inductors o inhibidors del CYP3A4/5. -Fàrmacs inhibidors de la glicoproteïna P i la proteïna de resistència al càncer de mama (BCRP) -Fàrmacs que allarguen l'interval QT
Pediatria	Sense estudis (FDA ha demanat estudis en nens de 3-17 anys)	Sense estudis
Conservació	Temperatura ambient (protegir de la humitat)	2-8ºC (3 mesos a temperatura ambient)
Metabolisme	CYP3A4 Substrat de la glicoproteïna P	Via principal aldocetoreductasa; CYP3A4/5 Substrat de la glicoproteïna P i BCRP
Semivida mitjana d'eliminació	9-11 hores	3,4 hores
Monoteràpia	No	No
Administració	Amb aliments (absorció més elevada amb aliments calòrics i rics en greixos)	Amb aliments
Efectes secundaris relacionats	Exantema greu, anèmia	Anèmia, disgèusia, neutropènia
Lead in (tractament de 4 setmanes amb peginterferó i ribavirina)	Només en el cas de pacients pretractats	En tots els casos
Peginterferó utilitzat als assaigs clínics fase III	Alfa 2a	Alfa 2b
Indicació en coinfectats (VHC + VHB i/o VIH)	No	No
Mutacions	V36A/M T54A/S R155K/T A156S/T/V	V36M T54A R155K A156S A156T (pèrdua potència >50 vegades)

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada.

Es disposa de l'informe d'avaluació EPAR de l'EMA (agost 2011) i el CDER de l'FDA (maig 2011).

Es va realitzar una cerca amb data 31.10.2011 a PUBMED amb els termes MESH: boceprevir AND clinical trial; boceprevir; boceprevir AND hepatitis C.

Es disposa dels assaigs clínics següents per a la indicació avaluada:

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

Estudi SPRINT-2: Poordad F *et al*. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011;364:1195-206

Estudi RESPOND-2: Bacon BR *et al*. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011;364:1207-17

Els assaigs han avaluat tant pacients sense tractament previ (naïf) (SPRINT-1, SPRINT-2) com pacients que no van respondre prèviament al tractament convencional amb peginterferó i ribavirina (RESPOND-2).

5.2. Resultats dels assaigs clínics

Estudi SPRINT-1: Kwo YP, McCone J *et al*. Efficacy of boceprevir, an NS3 inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection: an opel-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010; 376: 705-16.

Descripció: eficàcia i seguretat de boceprevir en combinació amb la teràpia convencional, peginterferó i ribavirina (PR), en diversos règims, respecte l'esquema PR en pacients amb HCC genotip 1. L'estudi es divideix en dues parts. La primera part avalua l'eficàcia i seguretat de diferents règims de boceprevir + PR respecte a PR. Per altra banda, la segona part avalua l'eficàcia i seguretat d'un règim de boceprevir + PR amb baixes dosis de ribavirina respecte a boceprevir+PR amb dosis ajustades per pes de ribavirina (dosi estàndard).

-**Nre. de pacients**: es van analitzar 765 pacients, dels quals es van aleatoritzar 595 pacients a EUA, Europa i Canadà. El nombre de pacients de la primera part és de 520 i el de la segona part és de 75.

-**Disseny**: estudi fase II, obert, no controlat amb placebo, aleatoritzat i multicèntric.

-**Tractament grup actiu i tractament grup control**:

Part 1: els pacients es van distribuir en 5 grups amb aleatorització 1:1:1:1:1. Inicialment, els pacients es van estratificar per raça (blanca/negra) i grau de fibrosi (cirrosi *vs.* no cirrosi).

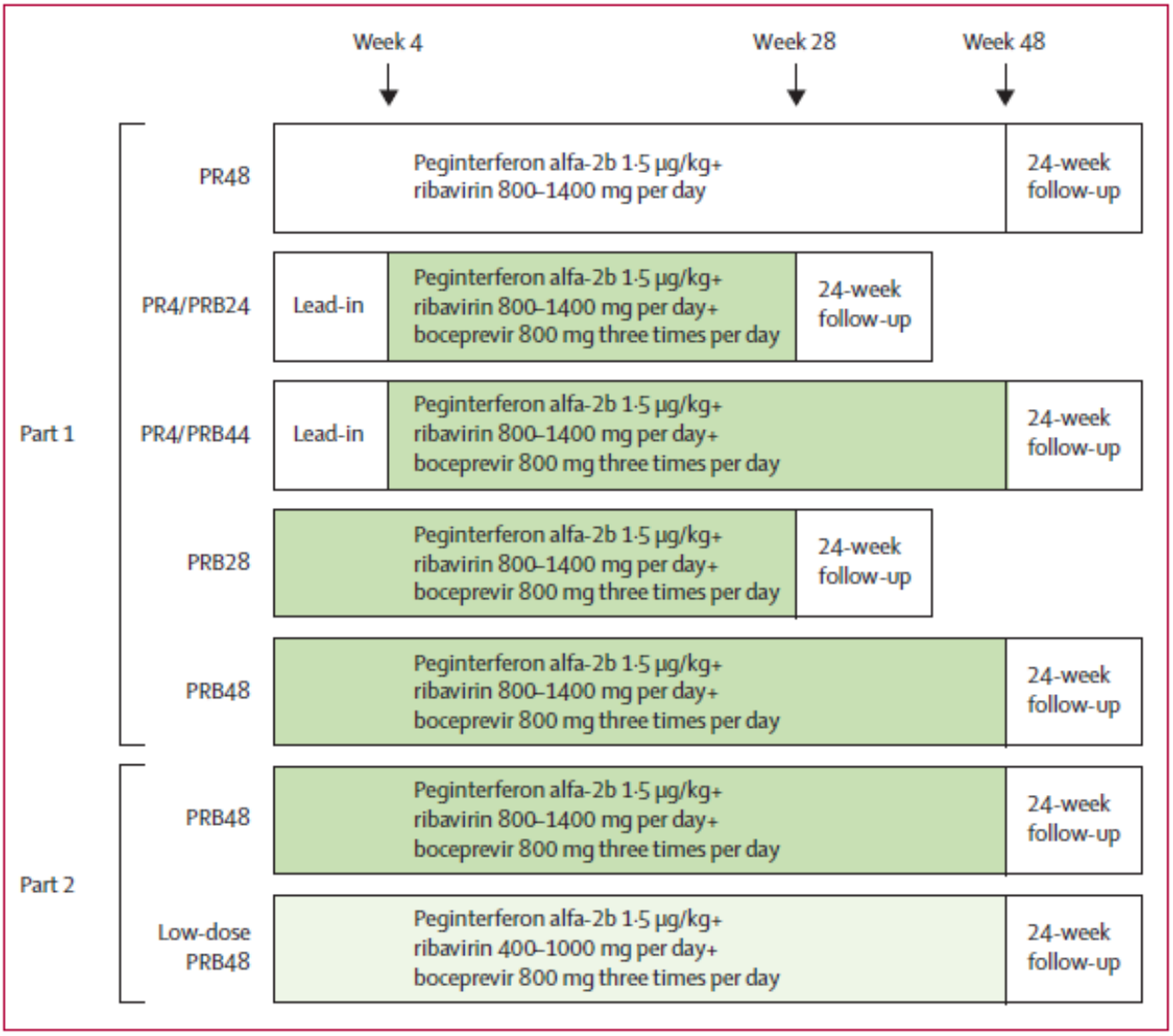
- Grup PR48 (grup control): PR durant 48 setmanes. (N=104)
- Grup PR4+PRB24: PR durant les 4 primeres setmanes (*lead in*), seguit de boceprevir+PR durant 24 setmanes. (N=103)
- Grup PR4+PRB44: PR durant les 4 primeres setmanes (*lead in*), seguit de boceprevir+PR durant 44 setmanes. (N=103)
- Grup PRB28: boceprevir + PR durant 28 setmanes (sense *lead in*). (N=107)
- Grup PRB48: boceprevir + PR durant 48 setmanes (sense *lead in*). (N=103)

PR: es va utilitzar peginterferó alfa-2b 1,5 mcg/kg i ribavirina 800-1400 mg/d.
La dosi de boceprevir era de 800 mg/ 8h.

Part 2: els pacients es van distribuir en 2 grups amb aleatorització 1:4. Els pacients no es van estratificar.

- Grup PRB48: boceprevir + PR durant 48 setmanes sense *lead in* i amb dosi estàndard de ribavirina. (N=16)
- Grup PRB48 baixes dosis: boceprevir + PR durant 48 setmanes sense *lead in* i amb dosis baixes de ribavirina (400-1000 mg/d). (N=59).

Es feia un seguiment de tots els pacients durant 24 setmanes després de finalitzar el tractament.



-**Criteris d'inclusió**: pacients adults sense tractament previ amb HCC genotip 1, edat entre 18-60 anys, biòpsia hepàtica en els últims 5 anys. Paràmetres hematològics i bioquímics dins dels límits normals (hemoglobina, neutròfils, bilirubina, plaquetes, albúmina i funció renal).

-**Criteris d'exclusió**: cirrosi descompensada, coinfecció per VIH, trasplantament d'òrgan previ, altres causes de dany hepàtic, malaltia psiquiàtrica preexistent, transtorn convulsiu, malaltia cardiovascular, hemoglobinopaties, hemofília, diabetis mal controlada i malaltia autoimmune.

-**Pèrdues**:
Als grups de la part 1 de l'estudi:
- Grup PR48: un 50% dels pacients van discontinuar el tractament.
- Grup PR4+PRB24: un 26% van discontinuar.
- Grup PR4+PRB44: un 26% van discontinuar.
- Grup PRB28: un 28% van discontinuar.
- Grup PRB48: un 39% van discontinuar.

Als grups de la part 2 de l'estudi:
- Grup PRB48: un 50% dels pacients van discontinuar el tractament.

- Grup PRB48 amb baixes dosis de ribavirina: un 53% dels pacients van discontinuar.

-**Variable principal:** taxa de resposta virològica sostinguda (RVS) a la població ITT

-**Variables secundàries:**
- Nombre de pacients amb RVS segons el període de *lead in* de 4 setmanes en tractament amb PR.
- Nombre de pacients amb RVS segons la duració del tractament amb boceprevir.
- Nombre de pacients amb ARN-VHC indetectable a la setmana 12 de seguiment.
- Nombre de pacients amb ARN-VHC indetectable 72 setmanes després de l'al·leatorització.
- Nombre de pacients amb resposta virològica precoç que assoleixen l'RVS.
- Nombre de pacients amb resposta virològica a la setmana 12 de seguiment que aconsegueixen l'RVS.

-**Característiques basals de la població:**
60% homes, 81% raça blanca.
Edat mitjana 47,5 ± 7,7 anys, mitjana de pes 81,8 ± 17,2 kg.
Tots tenien genotip 1 VHC (56% subtipus 1a), 89% càrrega viral alta (> 600.000 IU/ml).
Un 7% dels pacients eren cirròtics (segons histopatologia hepàtica).

-**Tipus d'anàlisi**: Intenció de tractar (ITT): es tenen en compte totes les discontinuacions de tractament sempre que el pacient hagués rebut alguna dosi de fàrmac (ja sigui boceprevir, peginterferó o ribavirina).

Resultats Part 1

Variable avaluada a l'estudi	PR48 (Control) N=104	PR4/PRB24 N=103	PR4/PRB44 N=103	PRB28 N=107	PRB48 N= 103
Taxa d'RVS global % (IC95%) RAR % IC95%) NNT (IC95%) p vs PR48	 38% (28 a 48) - - -	 56% (46 a 66) 19% (5 a 32) 6 (4 a 19) 0,005	 75% (65 a 83) 37% (25 a 50) 3 (3 a 5) <0,0001	 54% (44 a 64) 17% (3 a 30) 6 (4 a 29) 0,013	 67% (57 a 76) 29% (16 a 42) 4 (3 a 7) <0,0001
Taxa de recaiguda p vs PR48	12 (24%) -	18 (24%) -	2 (3%) 0,0002	24 (30%) -	5 (7%) 0,0079
Taxa de persistència viral* (Viral breakthrough)	0 (0%)	9/206 (4%)		19/210 (9%)	
		p=0,057 (entre *lead in* i no *lead in*)			

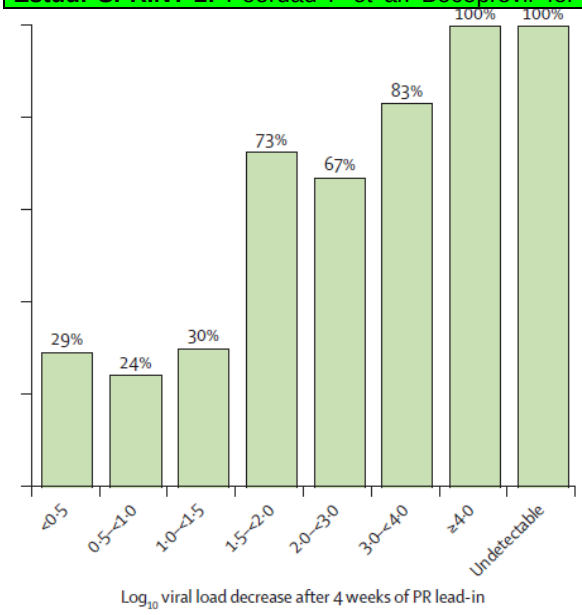
Taxa d'RVS: pacients amb nivells d'ARN-VHC indetectables a la setmana 24 després d'haver finalitzat el tractament.
Taxa de recaiguda: pacients amb nivells d'ARN-VHC indetectables al final del tractament i que esdevenen detectables en finalitzar el seguiment de 24 setmanes.
Taxa de persistència viral: pacients amb un increment de ≥ $2\log_{10}$ de l'ARN-VHC respecte al basal en dues mesures consecutives amb una concentració de ≥ 50.000 UI/ml.

Tot i el petit nombre de pacients inclosos a l'estudi, s'observa que la diferència entre introduir o no una fase de *lead in* no va ser estadísticament significativa. La introducció d'un *lead in* pot ajudar a determinar la durada del tractament segons la resposta a PR.

L'ús de ribavirina a dosis baixes en combinació amb peginterferó i boceprevir disminuïa la toxicitat hematològica, però no millorava l'RVS respecte al grup control.

Referent a la part 2 de l'estudi:
- L'RVS va ser del 36%(IC95% 24-49) al grup amb dosis baixes de ribavirina PRB48 (N=59) mentre que en el grup PRB48 amb dosis estàndard de ribavirina (N=16) va ser del 50% (IC95% 25-75).
- La taxa de recaiguda va ser major en el grup amb baixes dosis de ribavirina (22% vs 11%).

Estudi SPRINT-2: Poordad F *et al*. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 31/3/2011;



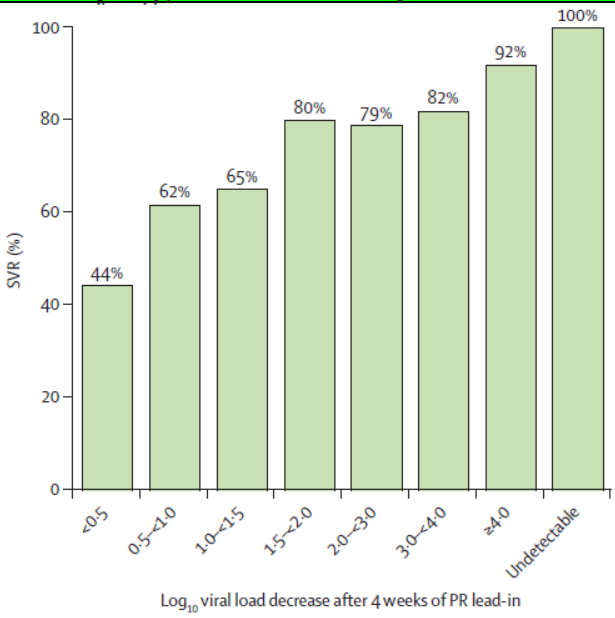


Figura 1. RVS estratificant els pacients segons la disminució de l'ARN-VHC (log_{10}) a la setmana 4 (després del *lead in*). S'observa major taxa d'RVS en els pacients amb menor descens de la càrrega viral en el grup PR4/PRB44.

364:1195-206

Descripció: assaig clínic pivot aleatoritzat, fase III, doble cec, internacional, multicèntric, controlat amb placebo on es compara l'eficàcia i seguretat de boceprevir+PR* i placebo+PR* en pacients naïf amb infecció HCC després d'un *lead-in* inicial de 4 setmanes amb PR en tots els grups de tractament. Es van realitzar subgrups per races (raça blanca i raça negra).

-**Nre. de pacients**: 1246 pacients en la cohort de raça blanca i 226 pacients en la cohort de raça negra. D'aquests, se'n van aleatoritzar 940 de raça blanca i 159 de raça negra. Es van distribuir en 3 grups segons el tipus d'esquema de tractament a realitzar (raça blanca→ grup1: 311 pacients, grup 2: 316 pacients i grup 3: 311 pacients; raça negra → grup 1: 52, grup 2: 52, grup 3: 55).

-**Disseny**: estudi pivot de superioritat, fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo.

-**Estratificació:** segons nivell basal d'ARN-VHC (≤ 400.000 vs > 400.000 UI/ml) i subtipus de genotip 1 de VHC (1a vs 1b).

-**Criteris d'inclusió**: pacients sense tractament previ pel VHC, adults ≥18 anys, pes entre 40 i 125 kg, infecció per HCC genotip 1 i nivells en plasma d'ARN-VHC de ≥ 10.000 UI/ml. Paràmetres hematològics i bioquímics dins dels límits normals (hemoglobina, neutròfils, bilirubina, plaquetes, albúmina i funció renal).

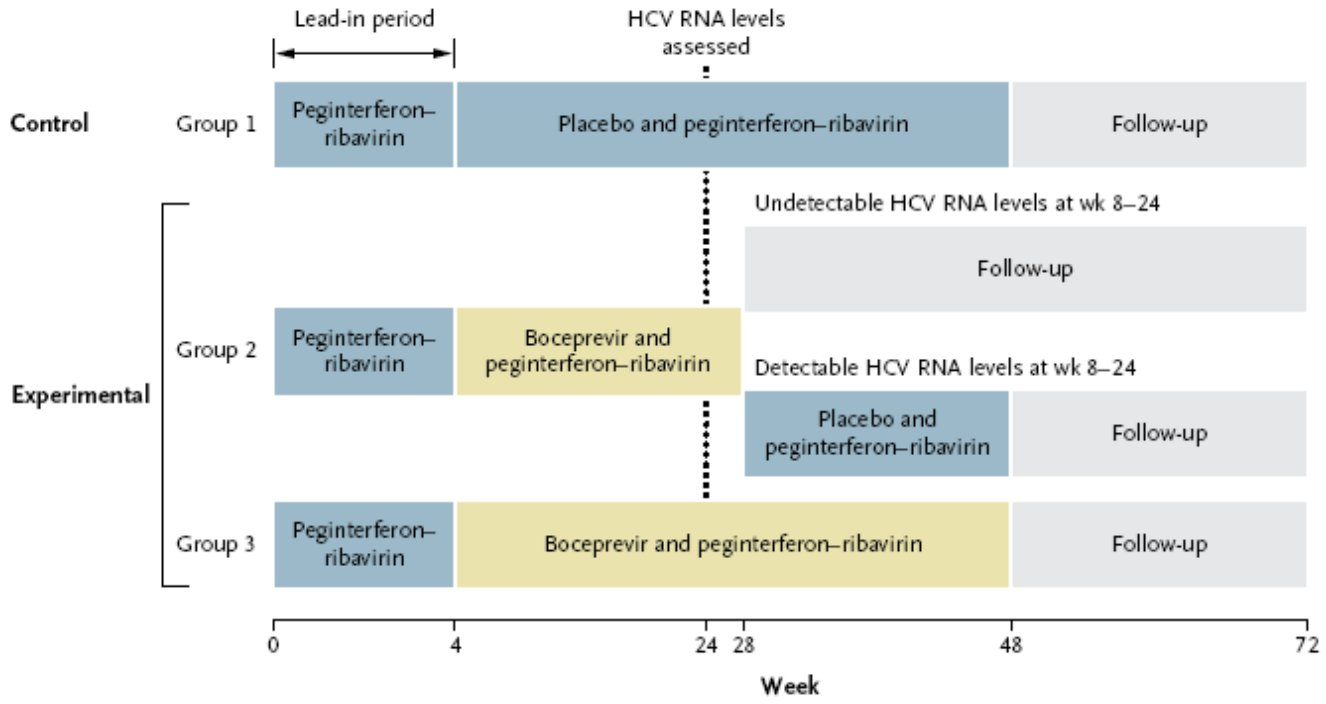
-**Criteris d'exclusió**: malaltia hepàtica d'altre causa que no sigui HCC, cirrosi descompensada, insuficiència renal, coinfecció amb VIH i/o hepatitis B, embaràs, lactància i neoplàsia activa.

-**Tractament grup actiu i tractament grup control**: es divideixen els pacients de cada subgrup (raça) en tres grups. Es feia un seguiment dels pacients fins a la setmana 72 des de l'aleatorització. L'aleatorització va ser 1:1:1 :

a) Grup 1: (grup control): 4 setmanes de tractament amb PR (*lead in*), seguit de placebo+PR fins a la setmana 48.
b) Grup 2: *lead in* de 4 setmanes amb PR, seguit de boceprevir+PR durant 24 setmanes. En el cas d'observar-se detectabilitat d'ARN-VHC a les setmanes 8 i 24, es decideix continuar fins a la setmana 48 amb placebo+PR. En el cas d'observar-se indetectabilitat d'ARN-VHC a les setmanes 8 i 24, es decideix suspendre el tractament a les 28 setmanes.
c) Grup 3: *lead-in* de 4 setmanes amb PR, seguit de boceprevir+PR fins la setmana 48.

Peginterferó alfa-2b (injecció subcutània d'1,5 µg/kg/setmana) + ribavirina (600-1400 mg/dia, ajustada segons el pes corporal).

En tots els grups de l'estudi es realitza un seguiment fins a la setmana 72. En els tres grups es suspenia el tractament en el cas que a la setmana 24 l'ARN-VHC fos detectable.



-**Pèrdues**: a la cohort raça blanca, les pèrdues dins dels grups 1, 2 i 3 entre la setmana 4 i abans de la setmana 24 van ser per causes de baixa rellevància i van ser un 27%, un 8% i un 9%, respectivament. Referent a la cohort raça negra, 67 pacients es van perdre i no van iniciar cap dosis de boceprevir/placebo. En aquesta mateixa cohort, les pèrdues dins dels grups 1, 2 i 3 entre la setmana 4 i abans de la setmana 24 van ser un 46%, un 17% i un 15%, respectivament. 49 (4%) pacients van

discontinuar el tractament durant el *lead in* amb PR, majoritàriament a causa dels efectes adversos relacionats amb PR. Van rebre almenys una dosi de PR 1097 del total de pacients, i 1048 van rebre almenys una dosi de boceprevir/placebo (ITTm).

-**Variable principal:** taxa d'RVS a la població ITT.

-**Variables secundàries:** taxa d'RVS a la població ITTm, definir predictors d'RVS (factors epidemiològics, característiques de la malaltia i resposta durant el tractament), desenvolupar una relació entre els paràmetres farmacocinètics a l'estat d'equilibri estacionari entre els pacients de l'estudi i els obtinguts en un model farmacocinètic poblacional.

-**Característiques basals de la població:** 67% homes, 88% raça blanca. Edat mitjana 52,7 anys (26-74 anys), mitjana de pes 85 kg. Tots tenien genotip 1 VHC (47% subtipus 1a, 44% suptipus 1b), 88% càrrega viral alta (> 800.000 UI/ml).

-**Tipus d'anàlisi**:
- Intenció de tractar (ITT): tots els pacients que han rebut almenys una dosi de qualsevol fàrmac.
- Intenció de tractar modificat (ITTm): es van estudiar els pacients que van finalitzar el *lead-in* de 4 setmanes i que van rebre almenys una dosi de boceprevir/placebo.
- Per protocol (PP): s'ha utilitzat per calcular la taxa de resposta entre les cohorts.

Resultats: cohort raça blanca							
Variable avaluada	**Grup 1** (control) N=311 Nre. pacients/nre. total (%)	**Grup 2** N= 316 Nre, pacients/nre. total (%)	**Grup 3** N= 311 Nre. pacients/nre. total (%)	**Grup 1 vs Grup 2** OR (IC 95%) RAR% (IC 95%) NNT (IC 95%)	**P valor**	**Grup 1 vs grup 3** OR IC 95% RAR % IC 95% NNT IC 95%	**P valor**
RVS a la població ITT	125/311 (40)	211/316 (67)	213/311 (68)	3,1 (2,3 a 4,3) 26,6 (19,1 a 34,1) 4 (3 a 6)	< 0,001	3,5 (2,6 a 4,9) 28,3 (20,8 a 35,8) 4 (3 a 5)	< 0,001
RVS a la població ITTm	125/267 (42,1)	211/303 (69,6)	213/299 (71,2)	2,61 (1,85 a 3,67) 22,8 (14,9 a 30,7) 5 (4 a 7)	< 0,001	2,81 (1,99 a 3,98) 24,4 (16,5 a 32,3) 5 (4 a 7)	< 0,001
Taxa de recaiguda	37/162 (23)	21/232 (9)	18/230 (8)	0,34 (0,19 a 0,6) -13,8 (-21,6 a -6,2) -8 (-16 a -6)	< 0,001	0,29 (0,16 a 0,53) -15 (-22,4 a -7,7) -7 (-13 a -5)	< 0,001
Resposta en finalitzar el tractament	176/311 (57)	235/316 (74)	241/311 (77)	2,23 (1,19 a 3,12) 17,8 (10,5 a 25,8) 6 (4 a 10)	< 0,001	2,64 (1,86 a 3,74) 20,9 (13,7 a 28,1) 5 (4 a 8)	< 0,001
Resultats: subgrups de la variable principal RVS							
RVS en pacients que a la setmana 4 l'ARN-VHC va ser: - indetectable o amb una disminució de ≥1$\log_{10}$	121/234 (52)	187/228 (82)	178/218 (82)	4,26 (2,79 a 6,51) 30,3 (22,2 a 38,4) 4 (3 a 5)	< 0,001	4,16 (2,71 a 6,38) 29,9 (21,7 a 38,2) 4 (3 a 5)	< 0,001
- disminució de <1$\log_{10}$	3/62 (5)	21/73 (29)	31/79 (39)	7,94 (2,24 a 28,17) 23,9 (12,3 a 35,6) 5 (3 a 9)	< 0,001	12,7 (3,66 a 44,10) 34,4 (22,4 a 46,4) 3 (3 a 5)	< 0,001

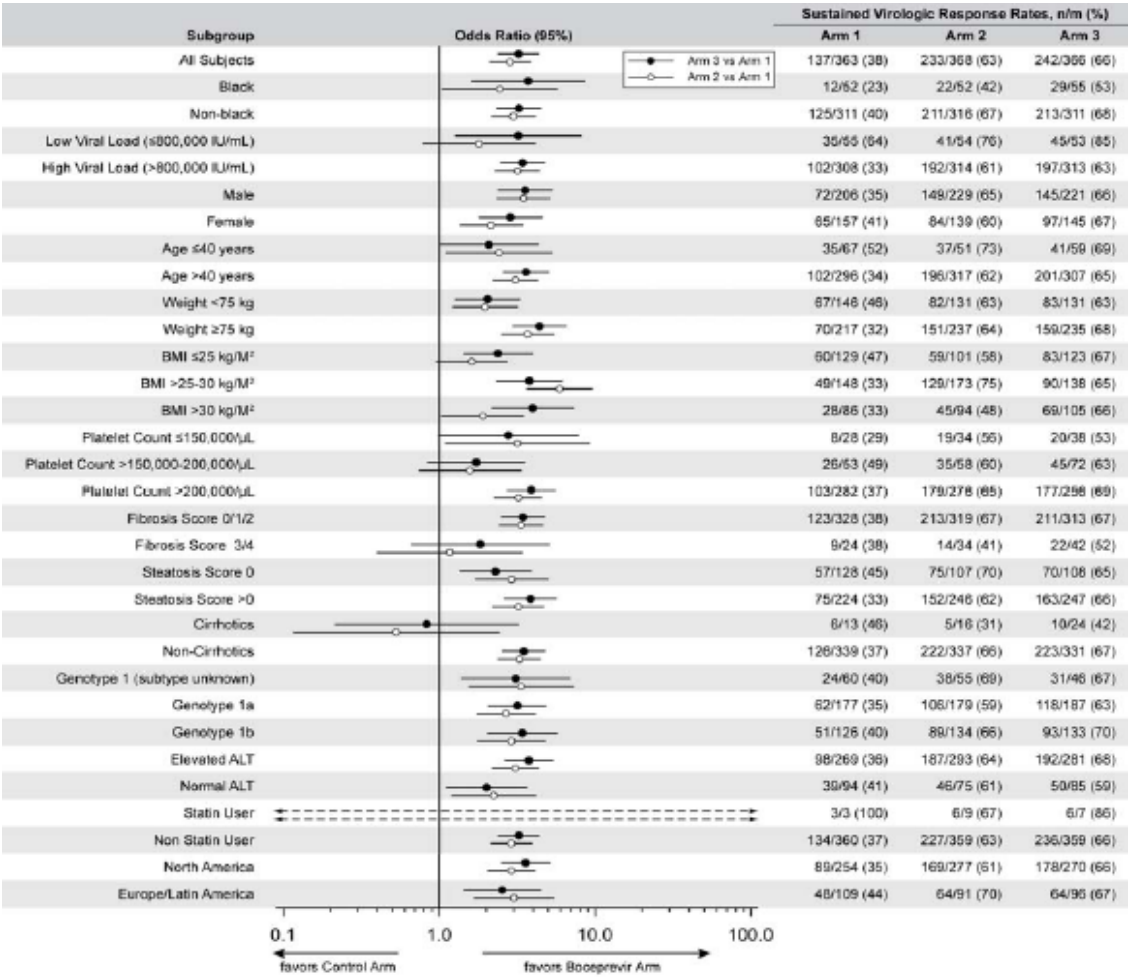
RVS en pacients amb ARN-VHC detectable dins la setmana 8 i 24	78/118 (66)	52/70 (74)	48/65 (74)	-	0,26	-	0,32
RVS en pacients amb ARN-VHC indetectable dins la setmana 8 i 24	37/40 (93)	143/147 (97)	137/142 (96)	-	0,17	-	0,38
RVS en pacients amb puntuació basal 0, 1 o 2 de fibrosi : - Calculada segons la escala Metavir (0 : no fibrosis ; 4 : cirrosi)	111/277 (40)	194/279 (70)	186/265 (70)	3,41 (2,40 a 4,85) 29,5 (21,6 a 37,4) 4 (3 a 5)	< 0,001	3,52 (2,47 a 5,03) 30,1 (22,1 a 38,1) 4 (3 a 5)	< 0,001
RVS en pacients amb puntuació basal 3 o 4 de fibrosi	9/23 (39)	13/26 (50)	18/36 (50)	-	0,57	-	0,44

Resultats

Anàlisi de subgrups	**OR (IC 95%)**	**P**
Cohort raça negra vs cohort raça blanca	0,5 (0,3 a 0,7)	<0,001
RNA-VHC basal ≤400.000 IU/ml vs > 400.000 IU/ml	3,9 (2,1 a 7,1)	<0,001
Edat del pacient (menor de 40 anys vs major de 40 anys)	1,5 (1-2,1)	0,03
Presència de cirrosi (absència vs presència)	2,5 (1,4-4,6)	0,003
Ús concomitant d'estatines (ús vs no ús)	3,4 (1,1-10,7)	0,04

A la cohort raça negra (N=159) la taxa d'RVS de la població ITT va ser de 23% per al grup 1, 42% per al grup 2 i 53% per al grup 3 (grup 2 vs grup 1 → p=0,04; grup 3 vs grup 1 → p=0,004). En la taxa de recaigudes no hi va haver diferències estadísticament significatives entre els 3 grups.

Anàlisi de subgrups SPRINT-2



Es van aconseguir taxes d'RVS més elevades en pacients amb càrrega viral basal baixa i menys grau de fibrosi, com també en raça blanca. També es van aconseguir taxes d'RVS més altes en els pacients amb genotip 1b, sobretot en els braços de tractament amb boceprevir.

Estudi RESPOND-2: Bacon BR *et al*. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011;364:1207-17

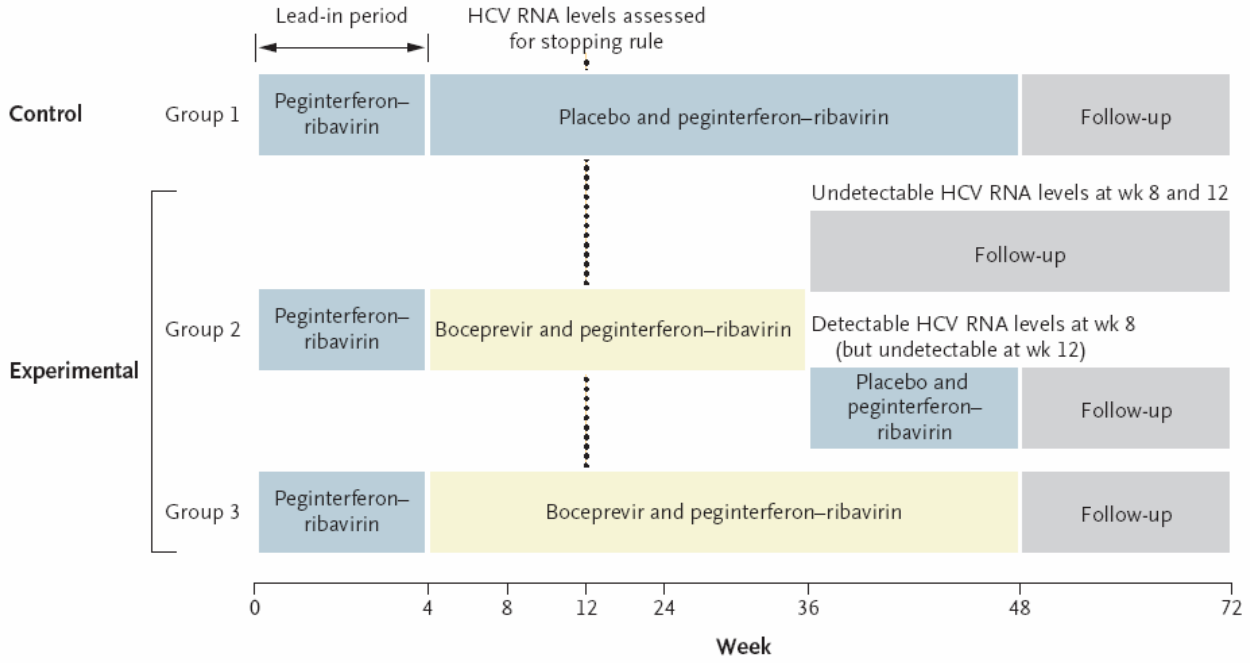
-**Descripció**: assaig clínic pivot, aleatoritzat, multicèntric, fase III, doble cec respecte a l'administració de boceprivir, controlat amb placebo, en què després d'un *lead in* de 4 setmanes amb PR* es compara l'eficàcia i la seguretat de boceprevir+PR* (en dos règims de tractament) respecte a placebo+PR* en pacients que prèviament havien estat tractats amb la teràpia convencional per la infecció HCC genotip 1.

-**Nre. de pacients**: 640 pacients, dels quals, 403 es van aleatoritzar. Estudi realitzat a Europa i Nord-Amèrica.

-**Disseny**: estudi pivot de superioritat, fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo.

-**Estratificació:** segons resposta al tractament previ (responedors parcials vs recaiguda) i segons el genotip (1a vs 1b).

-**Tractament grup actiu i tractament grup control**: en tots els grups es va realitzar un *lead in* de 4 setmanes de tractament amb PR i un seguiment fins a la setmana 72. A la setmana 12 de tractament es va realitzar una determinació d'ARN-VHC en tots els pacients, per continuar amb el tractament l'ARN-VHC havia de ser indetectable. Els pacients es van aleatoritzar 1:2:2 en els tres grups següents:
a) Grup 1 (grup control): tractament amb PR 4 setmanes (lead in) → PR+placebo durant 44 setmanes. (N= 80)
b) Grup 2: *lead in* de 4 setmanes amb PR→ PR+boceprevir durant 32 setmanes. A la setmana 32 es va realitzar un control de l'ARN-VHC. Si l'ARN-VHC era detectable a la setmana 8 de tractament i indetectable a la setmana 12, es continuava el tractament amb PR fins a la setmana 48. Si l'ARN-VHC era indetectable a la setmana 8 i 12, s'aturava el tractament i es realitzava seguiment fins a la setmana 72 (N=162).
c) Grup 3: *lead in* de 4 setmanes amb PR → PR+boceprevir durant 44 setmanes (N= 161).
La dosi de peginterferó alfa 2b utilitzada a l'estudi és d'1,5 mcg/kg i la dosi de ribavirina està ajustada segons el pes, dins de l'interval de 600 mg a 1400 mg. Boceprevir 800 mg TID.



-**Variable principal:** taxa d'RVS a la població ITT.

-**Variables secundàries:** taxa d'RVS a la població ITTm (pacients que van rebre almenys una dosi de boceprevir/placebo), avaluar la seguretat de boceprevir quan s'utilitza en combinació amb PR, proporció de pacients amb resposta virològica precoç (ARN-VHC indetectable a la setmana 2, 4, 8 o 12) que aconsegueixen l'RVS, definir predictors d'RVS (factors epidemiològics, característiques de la malaltia, i resposta durant el tractament), desenvolupar una relació entre els paràmetres farmacocinètics a l'estat d'equilibri estacionari entre els pacients de l'estudi i els obtinguts en un model farmacocinètic poblacional.

-**Criteris d'inclusió**: pacients adults amb HCC VHC genotip 1 que no havien aconseguit RVS després d'almenys 12 setmanes de tractament previ amb PR, que van ser responedors parcials (pacients amb una disminució d'ARN-VHC, respecte al basal, C d'almenys 2$\log_{10}$ UI/ml abans de la setmana 12 però amb ARN-VHC detectable durant la resta de tractament), pacients que van recaure (pacients amb alguna mostra indetectable al final del tractament però sense aconseguir RVS, normalment per alguna mostra detectable en el període de seguiment); 40-125 kg de pes corporal. Paràmetres hematològics i bioquímics dins dels límits normals (hemoglobina, neutròfils, bilirubina, plaquetes, albúmina i funció renal).

-**Criteris d'exclusió**: pacients coinfectats amb virus de l'hepatitis B i/o VIH, pacients amb altres causes de malaltia hepàtica

clínicament significativa, malaltia hepàtica descompensada, diabetis descontrolada, malaltia psiquiàtrica greu i consum actiu de drogues d'abús.

-**Característiques basals de la població:** 67% d'homes, 85% raça blanca, 12% raça negra, edat mitjana de 53 anys (26-74 anys), IMC mitjà de 28. Un 12% dels pacients presentava cirrosi (n=49, dels quals 39 van ser tractats amb boceprevir). Un 88% de pacients tenia càrrega viral elevada (>800.000 UI/ml), 47% genotip 1a i 44% genotip 1b.

-**Pèrdues:** 259 pacients.
-**Tipus d'anàlisi**: ITT→ es van incloure tots els pacients que van rebre almenys una dosi de tractament

Resultats					
Variable avaluada	Grup 1 N=80 Nre. pacients/nre. total (%)	Grup 2 N= 162 Nre. pacients/nre. total (%)	RAR% (IC95%) NNT p	Grup 3 N= 161 Nre. pacients/nre. total (%)	RAR% (IC95%) NNT p
Taxa d'RVS (%) (variable principal)	17/80 (21%)	95/162 (59%)	37,4% (25,7 a 44,1) 3 (3 a 4) <0,001	107/161 (66%)	45,2% (33,7 a 56,8) 3 (2 a 3) <0,001
Taxa de recaiguda	8/25 (32%)	17/111 (15%)	-16.7% (-36,2 a 2,8) -6 (36 a -3) -	14/121 (12%)	-20.4% (-39,6 a -3) -5 (-77 a -3) -
Persistència viral o resposta incompleta	1/80 (1%)	9/162 (6%)	-	7/161 (4%)	-
Resultats: subgrups de la variable principal RVS					
RVS en pacients amb antecedents de recaiguda prèvia	15/51 (29%)	72/105 (69%)	39.2% (23,8-54.5) 3 (2 a 5) -	77/103 (75%)	45,3% (30.3 a 60,4) 3 (2 a 4) -
RVS en pacients amb antecedents de no resposta	2/29 (7%)	23/57 (40%)	33.5% (17,7 a 49,2) 3 (3 a 6) -	30/58 (52%)	44,8% (29 a 60,8) 3 (2 a 4) -
RVS en pacients amb genotip 1a	9/38 (24%)	37/74 (50%)	26,3% (8,6 a 44) 4 (3 a 12) -	47/77 (61%)	37,4% (20 a 54,7) 3 (2 a 6) -
RVS en pacients amb genotip 1b	8/36 (22%)	49/75 (65%)	43,1% (25,8 a 60,4) 3 (2 a 4) -	49/67 (73%)	50,9% (33,7 a 68,1) 2 (2 a 3) -
RVS en pacients que a la setmana 4 van aconseguir una disminució de l'ARN-VHC <1log$_{10}$	0/12 (0%)	15/46 (33%)	32,6% (19,1 a 46,2) 4 (3 a 6) -	15/44 (34%)	34,1% (20,1 a 48,1) 3 (3 a 5) -
RVS en pacients que a la setmana 4 van aconseguir una disminució de l'ARN-VHC ≥1log$_{10}$	17/67 (25%)	80/110 (73%)	47,4% (34 a 60,7) 3 (2 a 3) -	90/114 (79%)	53,6% (40,7 a 66,4)
RVS en pacients amb cirrosi	0/10 (0%)	6/17 (35%)	88,2% (72,9 a 103,6) 2 (1 a 2) -	17/22 (77%)	77,3% (59,8 a 94,8) 2 (2 a 2) -
RVS en pacients amb CV alta (> 800.000 UI/ml)	11/65 (17%)	83/147 (56%)	39,5% (27,4 a 51,7) 3 (2 a 4) -	91/141 (65%)	47,6% (35,6 a 59,7) 3 (2 a 3) -
RVS en pacients amb CV baixa (≤ 800.000 UI/ml)	6/15 (40%)	12/15 (80%)	40% (8 a 72) 3 (2 a 13) -	16/20 (80%)	40% (9,6 a 70,4) 3 (2 a 11) -
RVS en pacients amb fibrosi 0, 1 o 2	14/61 (23%)	77/117 (66%)	43,9% (29,3 a 56,3) 3 (2 a 4) -	81/119 (68%)	45,1% (31,6 a 58,6) 3 (2 a 4) -
RVS en pacients amb fibrosi 3 o 4	2/15 (13%)	14/32 (44%)	30,4% (6,1 a 54,7) 4 (2 a 17) -	21/31 (68%)	54,4% (30,6 a 78,2) 2 (2 a 4) -

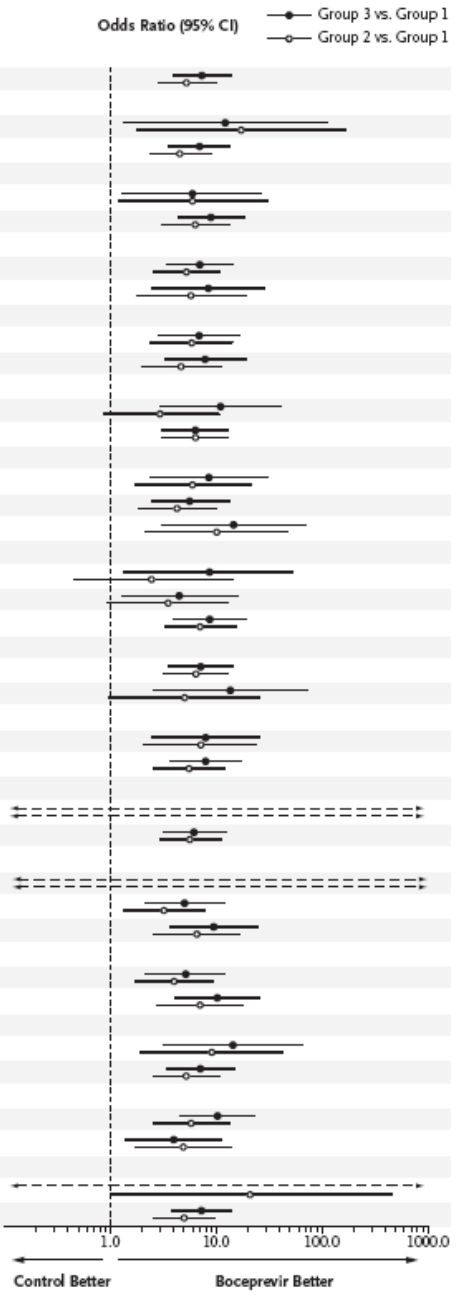
Persistència viral: pacients amb un nivell indectectable seguit d'un nivell > 1000 UI/ml.
Resposta incompleta: pacients amb un increment d'1log$_{10}$ respecte al basal.

A l'anàlisi multivariant de l'estudi RESPOND-2, cinc factors es van associar significativament amb una major taxa d'RVS:

- Pacients aleatoritzats als grups amb boceprevir (tant el grup 2 com el grup 3)(OR= 7,3 i OR=10,7, respectivament i p<0,001)
- Pacients amb antecedents de recaiguda respecte a pacients amb no resposta (OR=3,1 p<0,001)
- Baixa càrrega viral basal respecte a alta càrrega viral (OR= 2,5 p=0,02)
- Absència de cirrosi respecte cirrosi (OR= 2,1 p=0,04)
- Descens a la càrrega viral de ≥1$\log_{10}$ a la setmana 4 (OR= 5,2 p<0,001)

Anàlisi de subgrups RESPOND-2

Subgroup	Group 1	Group 2	Group 3
	no. with sustained virologic response/total no. (%)		
All patients	17/80 (21)	95/162 (59)	107/161 (66)
Race			
Black	1/12 (8)	11/18 (61)	10/19 (53)
Nonblack	16/68 (24)	84/144 (58)	97/142 (68)
Viral load			
Low (≤800,000 IU/ml)	6/15 (40)	12/15 (80)	16/20 (80)
High (>800,000 IU/ml)	11/65 (17)	83/147 (56)	91/141 (65)
Sex			
Male	13/58 (22)	59/98 (60)	75/112 (67)
Female	4/22 (18)	36/64 (56)	32/49 (65)
Age			
≤53 yr	8/40 (20)	53/89 (60)	52/82 (63)
>53 yr	9/40 (22)	42/73 (58)	55/79 (70)
Weight			
<75 kg	4/17 (24)	20/42 (48)	34/44 (77)
≥75 kg	13/63 (21)	75/120 (62)	73/117 (62)
BMI			
≤25	4/20 (20)	21/35 (60)	30/44 (68)
>25–30	11/42 (26)	41/68 (60)	44/66 (67)
>30	2/18 (11)	33/59 (56)	33/51 (65)
Platelet count			
≤150,000/μl	2/10 (20)	8/21 (38)	13/19 (68)
>150,000–200,000/μl	4/16 (25)	20/37 (54)	27/45 (60)
>200,000/μl	11/54 (20)	67/104 (64)	67/97 (69)
Metavir fibrosis score			
0, 1, or 2	14/61 (23)	77/117 (66)	81/119 (68)
3 or 4	2/15 (13)	14/32 (44)	21/31 (68)
Steatosis			
0%	5/23 (22)	24/36 (67)	31/45 (69)
>0%	11/53 (21)	67/113 (59)	71/105 (68)
Cirrhosis			
Yes	0/10 (0)	6/17 (35)	17/22 (77)
No	16/66 (24)	85/132 (64)	85/128 (66)
Genotype 1			
Subtype unknown	0/6 (0)	9/13 (69)	11/17 (65)
1a	9/38 (24)	37/74 (50)	47/77 (61)
1b	8/36 (22)	49/75 (65)	49/67 (73)
Previous peginterferon treatment			
Alfa-2a	10/42 (24)	44/79 (56)	42/68 (62)
Alfa-2b	7/38 (18)	51/83 (61)	65/93 (70)
Treatment history			
Prior nonresponse	2/29 (7)	23/57 (40)	30/58 (52)
Prior relapse	15/51 (29)	72/105 (69)	77/103 (75)
ALT			
Elevated	9/55 (16)	58/109 (53)	77/115 (67)
Normal	8/25 (32)	37/53 (70)	30/46 (65)
Statin use			
Yes	1/4 (25)	7/8 (88)	2/2 (100)
No	16/76 (21)	88/154 (57)	105/159 (66)



Altres estudis relacionats amb boceprevir:

Flamm S 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. Pòster presentat al congrés EASL del 2011.

Estudi fase III, doble cec, aleatoritzat, controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia i seguretat de boceprevir en combinació amb peginterferó alfa-2a en pacients amb fracàs al tractament previ (no responedors o recaiguda).

Amb aquest estudi, es pretenia avaluar la taxa d'RVS de peginterferó alfa-2a/ribavirina combinat amb boceprevir en pacients amb els mateixos criteris que a l'estudi RESPOND-2, ja que en aquest s'havia utilitzat peginterferó alfa-2b.

Es van incloure 201 pacients a l'estudi.

Tots els pacients van rebre peginterferó alfa-2a (180 µg/setmana, via subcutània) + ribavirina (1000-1200 mg/dia, via oral) durant les 4 setmanes del període de *lead in*. Posteriorment, es va aleatoritzar els pacients en proporció 1:2 a les dues branques de tractament i es van tractar durant 44 setmanes:

- Grup 1 (N=67): peginterferó alfa-2a/ribavirina + placebo (control).
- Grup 2 (N=134): peginterferó alfa-2a/ribavirina + boceprevir (800 mg tres cops al dia, per via oral).

Les taxes d'RVS van ser significativament superiors en els pacients que rebien boceprevir respecte als pacients tractats només amb la teràpia estàndard (64% vs 21%; p<0,0001).

El període de *lead in* va permetre una avaluació a temps real de la sensibilitat del virus a PR en comparació amb una resposta prèvia:

- La taxa d'RVS en els pacients amb una disminució de <1 $\log_{10}$ de l'ARN-VHC a la setmana 4 va ser del 0% en el grup 1 i 39% en el grup 2.
- La taxa d'RVS en els pacients amb una disminució de ≥1 $\log_{10}$ de l'ARN-VHC a la setmana 4 va ser del 25% al grup 1 i del 71% al grup 2.

Respecte a la seguretat:

- Tots els pacients van patir algun efecte secundari en el grup experimental i un 99% en el grup control.
- Es van produir més discontinuacions del tractament i modificacions de les dosis a causa dels efectes adversos en els pacients tractats amb boceprevir+PR en comparació als tractats només amb PR.
- Els efectes adversos més freqüents (>10% de diferència) en el grup de boceprevir respecte al grup control van ser anèmia (27% vs 49%), neutropènia grau 3-4 (21% vs 43%), diarrea, disgèusia, nàusees i borradura.

Es va administrar eritropoetina en un 30% de pacients al grup 1 i en un 47% al grup 2.

Els resultats, tant de seguretat com d'eficàcia, van ser similars als obtinguts amb els estudis realitzats amb peginterferó alfa-2b.

Variables de l'estudi	Grup 1 (control) N=67	Grup 2 N=134
Resposta al final del tractament	28/67 (42%)	99/134 (74%)
Taxes de recaiguda	7/21 (33%)	11/95 (12%)
Taxa de RVS	14/67 (21%)	86/134 (64%)
No responedors previs	1/20 (5%)	17/36 (47%)
Recaiguda prèvia	13/47 (28%)	69/98 (70%)
Resposta pobra a interferó	0/9 (0%)	7/18 (39%)
Resposta a interferó	14/57 (25%)	79/112 (71%)

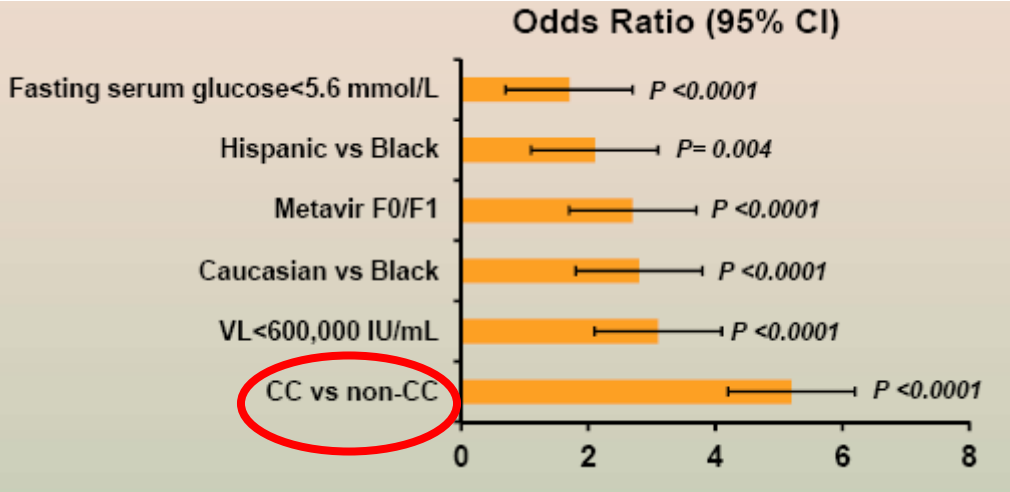
Thompson AJ et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology. 2010 Jul;139(1):120-9.e18. Epub 2010 Apr 24.

Estudi que avalua la implicació del polimorfisme IL28B en la taxa d'RVS de pacients amb VHC genotip 1 en tractament amb peginterferó i ribavirina. Dades de pacients de l'estudi IDEAL, que avalua l'eficàcia de la biteràpia amb peginterferó+ribavirina.

Van observar que tots els pacients (caucàsics, afroamericans i xinesos) amb genotip CC presentaven millor cinètica viral, fet que afavoreix la resposta virològica ràpida (RVR) respecte als genotips CT i TT (RVR 28% vs 5% i 5%, p <0,0001), així com una major taxa d'RVS (69% vs 33% i 27%, p <0,0001, respectivament).

Tammateix, tot i no aconseguir una RVR, els pacients amb genotip CC IL28B van aconseguir una taxa superior d'RVS (66% vs 31% i 24%; p <0,0001).

En un model de regressió multivariable, el polimorfisme CC d'IL28B va ser el predictor basal més potent de taxa d'RVS (OR= 5,2 [4,1 a 6.7]).



F Poordad et al. IL28B Polymorphism Predicts Virologic Response in Patients with Hepatitis C Genotype 1 Treated with Boceprevir Combination Therapy. 46th EASL Congress, Berlin, Germany March 30 to April 3, 2011. Abstract 12

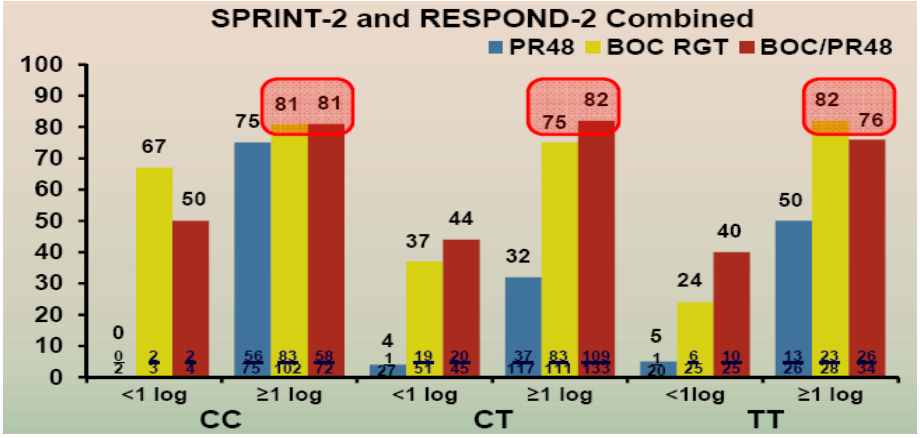
Anàlisi exploratòria dels estudis SPRINT-2 i RESPOND-2 on es subclassifiquen els pacients segons el tipus de polimorfisme del gen d'IL28B: grup CC, grup CT i grup TT.

Observen un 51% i un 61% de genotip CT i un **30% i un 24% de genotip CC** (SPRINT-2 i RESPOND-2, respectivament).

Al quadre següent es resumeixen els resultats d'RVS en funció del polimorfisme de l'IL-28 dels dos estudis pivots de boceprevir.

	CC	CT	TT
SPRINT-2			
PR48	78%	28%	27%
PR4+PRB24	82%	65%	55%
PR+PRB44	80%	71%	59%
RESPOND-2			
PR	46%	17%	50%
PR+boceprevir	79%	61%	55%
PR+PRB44	77%	73%	72%

A més, en aquesta anàlisi s'observa com l'RVR (descens de ≥1$\log_{10}$ a la setmana 4) és un factor predictor de RVS en tots els genotips que van rebre boceprevir. En canvi, en els grups que no van rebre boceprevir, únicament s'observa RVS similar a la dels grups amb boceprevir, en pacients amb RVR i genotip CC:



Per tant, els autors d'aquest estudi, que són els mateixos que els dos estudis pivots, conclouen que el polimorfisme CC d'IL28B és un factor predictor de la resposta virològica a la setmana 4 (finalització del lead in) i a la setmana 8 (tractament amb 4 setmanes de boceprevir).

El polimorfisme CC comporta una disminució en el temps de tractament amb boceprevir, atès a que presenten un major percentatge de RVR.

Segons els autors, la determinació del polimorfisme d'IL28B conjuntament amb la resposta al *lead in*, constitueixen un potent predictor de l'RVS.

5.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Validesa interna. Limitacions de disseny i/o comentaris:

Estudi SPRINT-1 (fase II):

És un estudi obert respecte a l'administració de boceprevir. Les determinacions van ser realitzades per un laboratori independent. Les variables principals depenen de la detecció de l'ARN-VHC i són objectives.

Es van estratificar els pacients segons el grau de cirrosi (cirrosi vs no cirrosi). Es va permetre la utilització d'una biòpsia hepàtica de com a màxim 5 anys previs a la inclusió. Durant el període de temps des de la biòpsia fins a l'inici de l'estudi, alguns pacients classificats com a no cirròtics podrien haver evolucionat a cirrosi, produint un biaix de selecció.

Tant la reducció de dosi de ribavirina, com l'inici de l'ús d'eritropoetina van ser segons criteri de l'investigador. Tot i que són dades exploratòries, l'ús d'eritropoetina i el desenvolupament d'anèmia es va relacionar amb un major percentatge d'RVS.

En tots els grups, una RVR era altament predictiva d'RVS.

SPRINT-2 i RESPOND-2:

Als dos estudis fase III la variable principal era la taxa de RVS, definida com a ARN-VHC indetectable 24 setmanes després de finalitzar el tractament. Aquest criteri d'eficàcia primària és l'utilitzada en les guies clíniques europees. L'RVS està relacionada amb la curació.

Els estudis van ser doble cec i es considera que el comparador era l'adequat, ja que es tracta del tractament estàndard de l'HCC utilitzat a la pràctica clínica.

Els dos estudis fase III eren estudis de superioritat, que pretenien detectar una millora en la taxa d'RVS respecte de la teràpia estàndard (PR) d'aproximadament un 10% en pacients naïf i un 20% en pacients tractats prèviament.

Tot i que tots els estudis de boceprevir s'han realitzat en combinació amb peginterferó alfa-2b, els resultats poden extrapolar-se a peginterferó alfa-2a. S'ha realitzat un estudi en pocs pacients utilitzant peginterferó alfa-2a, en què es van obtenir resultats similars als obtinguts amb peginterferó alfa 2-b.

La norma d'aturada en l'estudi SPRINT-2 era a les 24 setmanes, mentre que a l'estudi RESPOND-2 era a les 12 setmanes.

Els estudis van excloure els pacients coinfectats amb VIH i/o VHB. S'estan realitzant estudis en pacients coinfectats amb VIH.

Es van incloure pocs pacients amb cirrosi (5% SPRINT2 vs 12% RESPOND2), que serien els pacients en què aconseguir una RVS podria obtenir conseqüències clíniques immediates. Tot i que s'ha de tenir en compte que aquests pacients poden ser més sensibles als efectes adversos de boceprevir, sobretot trombocitopènia i neutropènia.

A posteriori s'han publicat resultats de la relació entre el polimorfisme genètic al gen de l'IL28B i l'RVS amb dades dels pacients dels estudis SPRINT-2 i RESPOND-2.
Es va permetre l'ús d'eritropoetina segons criteri de l'investigador.

Estudi RESPOND-2:

Només es van incloure pacients amb una resposta parcial al tractament previ o que havien presentat recaiguda. No es van incloure responedors nuls a tractament previ. Els autors consideren que els pacients amb una disminució de càrrega viral de $<1\log_{10}$ al final del període de *lead in* i que a l'anterior tractament havien tingut una disminució

de càrrega viral basal de <2log$_{10}$ a la setmana 12 de tractament podrien ssemblar-se als responedors nuls.

Les característiques demogràfiques dels pacients estaven balancejades als 3 grups de tractament, excepte la càrrega viral alta (grup 2 vs grup 1, p=0,04) i la taxa més elevada de dones al grup 2 (40 vs 28-30% als altres grups).

No comenten les causes de les pèrdues, únicament comenten aquells que es van aleatoritzar respecte al cribratge inicial.

Es van observar diferències en el patró de resposta dels pacients cirròtics dels grups 2 i 3. A la setmana 8 de tractament (4 setmanes després d'iniciar el boceprevir), 18% dels pacients cirròtics del grup 2 presentaven RNA-VHC indetectable vs 73% dels cirròtics del grup 3.

Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica

En tots els estudis, es van excloure pacients coinfectats per VHB i/o VIH. Aquests pacients en el nostre entorn són els que presenten una taxa elevada de recaiguda.

Referent a la posologia de boceprevir, la pauta utilitzada és de 800 mg/8 h que corresponen a 4 càpsules/8 h a més de la ribavirina (3 o 2 comprimits cada 12 hores) i peginterferó alfa 2b (injecció setmanal). Això, juntament amb la disgèusia que pot produir boceprevir, pot dificultar l'adherència al tractament.

Els pacients naïf que són responedors ràpids (presenten indetectabilitat després del *lead in* de 4 setmanes amb PR), es podrien beneficiar d'una teràpia sense boceprevir.

Als estudis es van preveure una sèrie de variables secundàries que han permès establir el tractament guiat per resposta i els criteris d'aturada. Això permet optimitzar el cost-eficàcia del tractament, ja que permet identificar els pacients que presentaran resposta i podran beneficiar-se d'una teràpia més curta. També permet identificar els pacients que no respondran, evitant així un tractament innecessari.

Rellevància clínica dels resultats

L'addició d'un tercer fàrmac a la teràpia estàndard, beneficia tots els grups de pacients tant naïf com retractats. Es pot incrementar fins a tres vegades la taxa d'RVS.

L'addició d'aquest tercer fàrmac empitjora el perfil d'efectes adversos del tractament. Això, juntament amb la posologia de boceprevir, pot dificultar l'adherència, comprometent l'eficàcia del tractament.

S'han identificat resistències a boceprevir i es desconeix quin és l'impacte que tindran en la resposta a futurs tractaments.

Actualment, es troben en desenvolupament diferents fàrmacs per al tractament de l'HCC. Es preveu que els primers arribin al mercat en un període de dos anys.

Una selecció adequada de pacients candidats a triple teràpia pot optimitzar el balanç benefici-risc. Els pacients amb una cirrosi avançada que responen al tractament poden obtenir un benefici immediat. Sembla prudent postposar el tractament en pacients en un estadi més inicial de la malaltia, a l'espera de l'arribada de nous fàrmacs.

5.3. Avaluació de fonts secundàries

5.3.1. Avaluacions prèvies per organismes independents

NICE:
Pendent de resolució de la comparativa amb telaprevir. Pendent de creació d'una guia d'utilització.

Scottish Medicines Consortium:
Boceprevir és acceptat per l'NHS escocès en la indicació de tractament de la infecció crònica per VHC genotip 1 en pacients adults amb malaltia hepàtica compensada, tant en pacients naïf com en pacients que anteriorment no van respondre.

CADTH (24/10/2011):
El Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomana l'ús de boceprevir per al tractament de la infecció de l'hepatitis C crònica genotip 1 amb malaltia hepàtica compensada en combinació amb peginterferó alfa/ribavirina, si es compleixen els criteris següents:

-reducció de preu
-nivells d'ARN-VHC detectables als darrers 6 mesos
-estadi de fibrosi F2, F3 o F4, basat en biòpsia hepàtica
-pacients no coinfectats amb VIH
-només es permet un curs de tractament

Ministeri de Sanitat, Política Social i Igualtat (Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris):
L'AEMPS, amb l'ajuda d'un grup d'experts, ha elaborat uns criteris i recomanacions d'ús dels inhibidors de la proteasa del VHC per a l'accés precoç d'aquests fàrmacs, amb l'objectiu d'harmonitzar els criteris que haurien de complir els pacients candidats a un accés precoç de qualsevol d'aquests fàrmacs, i facilitar l'equitat en aquest accés. Els pacients candidats a triple teràpia han de complir tots els criteris següents:

- Genotip 1 del VHC, naïf o tractats prèviament (independentment de la resposta obtinguda).
- F4 a biòpsia o fibroscan > 9,5 quilopascals.
- Concentració d'hemoglobina >12 g/dl en dones i >13 g/dl en homes.
- Hepatopatia compensada (Child-Pugh grau A).

Als pacients naïf F4, abans d'iniciar tractament triple es valorarà la resposta després de 4 setmanes de biteràpia amb peginterferó i ribavirina a dosi estàndard. Només s'inclouran els pacients amb disminució d'almenys $1\log_{10}$ a l'ARN-VHC a la setmana 4 de biteràpia amb peginterferó i ribavirina.

Als pacients naïf F3 amb fibroscan >9,5 quilopascals, no és necessari el període inicial de 4 setmanes de biteràpia amb peginterferó i ribavirina.

En pacients responedors nuls i parcials, abans d'iniciar la teràpia triple, es valorarà la resposta després de 4 setmanes de biteràpia amb peginterferó i ribavirina a dosi estàndard. Només s'inclourà als pacients amb disminució d'almenys $1\log_{10}$ a l'ARN-VHC. També es consideren responedors nuls els pacients en els quals no hi ha informació de resposta a tractaments previs.

En pacients amb recaiguda, no és necessari el període inicial de 4 setmanes de biteràpia amb peginterferó i ribavirina.

Algoritme de tractament de la Societat Catalana de Digestologia:
La Societat Catalana de Digestologia està elaborant un algoritme de tractament de l'hepatitis C crònica, segons si són pacients naïf o tractats prèviament. Aquest document encara no s'ha fet públic (s'adjunta documentació annexa).

En aquest, es decideix el tractament a seguir en cada grup segons:

-Pacients naïf: es classifiquen segons el polimorfisme de l'IL28B i el grau de fibrosi.

-Pacients en retractament: es classifiquen segons el tipus de resposta al tractament previ i el grau de fibrosi.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per freqüència o gravetat)

Als estudis realitzats fins a la data de comercialització, els efectes adversos més freqüents són fatiga, anèmia, nàusees, cefalea i disgèusia.

A la taula adjunta s'exposa la incidència comparada d'efectes adversos. Les dades descrites a la taula reflecteixen l'exposició deboceprevir en 938 pacients de raça blanca i 159 pacients de raça negra per a la indicació aprovada, almenys exposats entre 24 i 44 setmanes, en estudis controlats amb PR+placebo (tractament estàndard). Entre els efectes secundaris es presenten diferències significatives respecte a l'esquema PR+placebo, en els casos següents: disgèusia, anèmia, neutropènia i pell seca en els assaigs SPRINT-2 i RESPOND-2.

FREQÜÈNCIA	EFECTE ADVERS
Molt freqüents (≥1/10)	**Anèmia***^^, **neutropènia***^^ Anorèxia* Ansietat*, depressió*, insomni, irritabilitat Marejos*, cefalea* Tos*, dispnea* Diarrea*, nàusees*, vòmits*, sequedat de boca, **disgèusia**^^ Alopècia, sequedat de pell, pruïja, exantema Artràlgia, miàlgies Astènia*, calfreds, cansament*, febre*, síndrome pseudogripal Pèrdua de pes
Freqüents (≥1/100 a <1/10)	Bronquitis*, cel·lulitis*, herpes, grip, infeccions fúngiques orals, sinusitis Leucopènia*, **trombocitopènia***^^ Goll, hipotiroïdisme Deshidratació, hiperglucèmia, **hipertrigliceridèmia**^^, **hiperuricèmia**^^, **hipercolesterolèmia**^^ Inestabilitat emocional, agitació, trastorns de la libido, canvis d'humor, trastorns de la son Hipoestèsia*, parestèsia*, síncope, amnèsia, alteració en l'atenció, pèrdua de memòria, migranya, paròsmia, vertigen, tremolors. Sequedat ocular, exsudats retinians, visió borrosa, deficiència visual Acúfens Palpitacions Hipotensió*, hipertensió Epistaxi, congestió nasal, dolor orofaringi, congestió del tracte respiratori, sibilàncies Dolor abdominal*, constipació*, malaltia del reflux gastroesofàgic*, hemorroides*, distensió abdominal, malestars anorectals, estomatitis aftosa, quilitis, dispèpsia, flatulència, glossodínia, úlceres bucals, estomatitis, dolor bucal, trastorns dentals

	Dermatitis, èczema, eritema, hiperhidrosi, sudoració nocturna, edema perifèric, psoriasis, exantema eritematós, exantema macular, exantema papular, exantema, lesió cutània Mal d'esquena*, dolor en extremitats*, espasmes musculars, debilitat muscular, dolor cervical Pol·laciúria Disfunció erèctil Molèsties toràciques*, dolor toràcic*, malestar*, sensació de canvis en la temperatura corporal, sequetat de mucoses, dolor.

*Efectes secundaris que poden ser greus segons l'avaluació de l'investigador. Molts dels efectes secundaris estan associats a la teràpia PR sense boceprevir.
^^Efectes secundaris específics de boceprevir segons els assajos clínics realitzats

6.2. Seguretat: assaigs clínics comparatius

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

Resultats de seguretat

Variable de seguretat avaluada	**PR48** N= 104	**PR4/PRB44** N= 103	**RAR % (IC 95%)**	**NNH (IC 95%)**
Fatiga	57 (55%)	73 (71%)	16,1 (3,1 a 29)	7 (4 a 33)
Anèmia	35 (34%)	58 (56%)	22,7 (9,5 a 35,9)	5 (3 a 11)
Cefalea	45 (43%)	54 (52%)	9,2 (-4.4 a 22,7)	5 (11 a -23)
Nàusees	45 (43%)	48 (47%)	3,3 (-10,2 a 16,9)	31 (6 a -10)
Disgèusia	9 (9%)	28 (27%)	18,5 (8,4 a 28,7)	6 (4 a 12)
Neutropènia 500-750 cells/mcL	15 (15%)	22 (21%)	6,9 (-3,5 a 17,3)	15 (6 a -29)
Pacients que van necessitar eritropoetina	53 (51%)	40 (39%)	-12,1 (-25,6 a 1,3)	-9 (77 a -4)

	PR48 N=104	**PR4/PRB24** N=103	**PR4/PRB44** N=103	**PRB28** N= 107	**PRB48** N= 103
Discontinuacions de tractament (%) p valor *vs.* PR48	16 (15%) -	27 (26%) 0,055	27 (26%) 0,055	30 (28%) 0,026	40 (39%) 0,0001
Discontinuació per efecte advers greu	3 (3%)	6 (6%)	3 (3%)	6 (6%)	9 (9%)
Reducció de dosi per efecte advers	30 (29%)	57 (55%)	66 (64%)	56 (52%)	58 (56%)
Reducció de dosi per efecte advers a causa de boceprevir	0 (0%)	8 (8%)	16 (16%)	10 (9%)	17 (17%)

SPRINT-2: Poordad F,*et al*. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med, 2011; 364:1195-206

Assaig clínic al·leatoritzat, doble cec, fase III, controlat amb placebo que compara la seguretat i eficàcia del tractament estàndard (PR) amb les de dos règims de tractament que contenien boceprevir + PR.
Comentaris: es van observar efectes secundaris en un 98% dels pacients, sent efectes adversos greus en el 9% al grup 1, 11% al grup 2 i 12% al grup 3. Es van produir 6 morts durant l'estudi, únicament 2 es van relacionar amb la medicació, en concret amb peginterferó (suïcidis). En aquest estudi, els efectes adversos més freqüents van ser: fatiga, cefalea, nàusees però sense diferències significatives respecte al control.

Resultats de seguretat

Variable de seguretat avaluada	**Grup 1** N=363 (control)	**Grup 2** N=368	**Grup 3** N=366	**Grup 1 vs Grup 2 RAR % (IC 95%)**	**P valor NNH (IC95%)**	**Grup 1 vs Grup 3 RAR (IC 95%)**	**P valor NNH (IC95%)**
Fatiga	217 (60%)	196 (53%)	209 (57%)	-	0,09 -	-	0,5 -
Cefalea	153 (42%)	168 (46%)	167 (46%)	-	0,37 -	-	0,37 -
Nàusees	153 (42%)	175 (48%)	159 (43%)	-	0,16 -	-	0,76 -
Anèmia	107 (29%)	182 (49%)	179 (49%)	20 (13 a 26,9)	<0,001 6 (4 a 8)	19,4 (12,5 a 26,4)	<0,001 6 (4 a 9)
Disgèusia	64 (18%)	137 (37%)	156 (43%)	19,6 (13,3 a 25,9)	<0,001 6 (4 a 8)	25 (18,6 a 31,4)	<0,001 5 (4 a 6)
Neutropènia de 500-750/mm3	50 (14%)	87 (24%)	90 (25%):	9,9 (4,3 a 15,5)	<0,001 11 (7 a 24)	10,8 (5,2 a 16,5)	<0,001 10 (7 a 20)
Pacients que van necessitar EPO	87 (24%)	159 (43%)	159 (43%)	19,2 (12,5 a 25,9)	<0,001 6 (4 a 9)	19,5 (12,8 a 26,2)	<0,001 6 (4 a 8)
Mitjana de dies de tractament amb EPO	109	85	149		0,01		0,005

RESPOND-2: Bacon BR *et al*. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med, 2011;364:1207-17

Assaig clínic al·leatoritzat, doble cec, fase III, controlat amb placebo, on es compara la seguretat i l'eficàcia del tractament estàndard (PR+placebo) i dos règims de tractament consistents en PR+boceprevir, en pacients que prèviament no havien respost al tractament convencional amb PR.

Comentaris: a l'estudi hi havia una norma d'aturada en què els pacients que no aconseguien un nivell d'ARN-VHC indetectable a la setmana 12 de tractament, havien de discontinuar el tractament. Es va produir un 61% de discontinuacions al grup 1, un 22% al grup 2 i un 18% al grup 3. La mitjana de duració del tractament va ser 2,4 a 3,2 vegades més llarga als grups de boceprevir que al grup control. Als grups de boceprevir, una proporció més alta de pacients van informar d'efectes adversos greus i hi va haver més discontinuacions de tractament i més modificacions de dosi per efectes adversos. Hi va haver una mort per suïcidi al grup 2 que no es va considerar relacionada amb el tractament estudiat.

Resultats de seguretat

Variable de seguretat avaluada	**Grup 1** N=80 (control)	**Grup 2** N= 162	**RAR % (IC95%) NNH (IC95% p**	**Grup 3** N= 161	**RAR % (IC95%) NNH (IC95%) p**
Duració mitjana d'exposició als fàrmacs	104	252		336	
Qualsevol efecte advers	77 (96%)	160 (99%)	p=0,34	161 (100%)	0,04
Discontinuïtat per efecte advers (%)	2 (2%)	13 (8%)	p=0,15	20 (12%)	9,9% (3,8 a 16,1) 11 (7 a 27) 0,02
Modificació de dosi per efecte advers	11 (14%)	47 (29%)	15,4% (5,1 a 25,8) 7 (4 a 20) 0,01	53 (33%)	19,2% (8,7 a 29,6) 6 (4 a 12) 0,002
Efectes secundaris greus	4 (5%)	16 (10%)	p=0,23	23 (14%)	9,3% (2,1 a 16,5) 11 (7 a 48) 0,03
Neutropènia 500-750/mm³ (grau 3)	7 (9%)	30 (19%)	p=0,06	32 (20%)	11,1% (2,4 a 19,9) 9 (6 a 42)

					0,03
Valor d'Hb: 8-9,5 g/dl (grau 2)	9 (11%)	42 (26%)	p=0,01	41 (25%)	p=0,01
Ús d'eritropoetina	17 (21%)	66 (41%)	19,5% (7,8 a 31,2) 6 (4 a 13) 0,003	74 (46%)	24,7% (12,9 a 36,5) 5 (3 a 8) <0,001
Transfusions	0 (0%)	3 (2%)	p=0,55	14 (9%)	8,7% (4,3 a 13) 12 (8 a 24) 0,006
Anèmia	16 (20%)	70 (43%)	23,2% (11,6 a 34,8) 5 (3 a 9) <0,001	74 (46%)	26% (14,3 a 37,6) 4 (3 a 7) <0,001
Sequetat cutània	6 (8%)	34 (21%)	13,5% (5 a 22) 8 (5 a 21) 0,009	36 (22%)	14,9% (6,2 a 23,5) 7 (5 a 17) 0,004
Disgèusia	9 (11%)	69 (43%)	31,3% (21,1 a 41,6) 4 (3 a 5) <0,001	72 (45%)	33,5% (23,1 a 3,8) 3 (3 a 5) <0,001
Borradura	4 (5%)	27 (17%)	11,7% (4,2 a 19,1) 9 (6 a 24) 0,01	22 (14%)	8,7% (1,5 a 15,8) 12 (7 a 67) 0,05

Efectes secundaris específics de boceprevir:

-Anèmia: es va observar en un 49% dels pacients tractats amb boceprevir+PR, comparat amb un 29% dels pacients tractats amb PR (grup control). Boceprevir es va associar a una disminució addicional de la concentració d'hemoglobina d'aproximadament 1 g/dl. Les disminucions mitjanes dels valors d'hemoglobina respecte als valors basals van ser superiors en els pacients que havien rebut prèviament tractament amb PR (RESPOND-2) comparat amb els pacients naïf (SPRINT 1 i 2). El percentatge de pacients que van necessitar modificacions de dosi per anèmia i el percentatge d'ús d'eritropoetina als assaigs va ser superior al grup de tractament amb boceprevir+PR comparat amb el grup tractat amb PR (26% vs 13% i 43% vs 24%, respectivament). Un 3% de pacients del grup boceprevir+PR va requerir transfusions, mentre que al grup control van ser <1%.

-Neutropènia: el percentatge de pacients amb neutropènia va ser superior en el grup boceprevir + PR que en el grup control, tant de grau 3 (neutròfils <0,75 x10^9/L; 29% vs 17%) com de grau 4 (<0,5 x 10^9/L; 7% vs 4%).

-**Disgèusia**: podria ser la causa de fallida en l'adherència en tractaments llargs.

-Plaquetes: el recompte plaquetari era menor en els pacients tractats amb règims que contenien boceprevir respecte als que eren tractats només amb PR (3% vs 1%). Els pacients cirròtics d'ambdós grups van tenir major risc d'experimentar trombocitopènia grau 3-4, respecte als no cirròtics.

-**Altres:** es va observar una incidència superior d'hiperuricèmia, hipertrigliceridèmia i hipercolesterolèmia en els grups de tractament que contenien boceprevir.

6.4. Precaucions d'ús en poblacions especials

Precaucions:

- Insuficiència hepàtica:
S'ha demostrat en un estudi cinètic en pacients amb insuficiència hepàtica estable (lleu, moderada i greu) que els paràmetres farmacocinètics no van ser significativament diferents. Però en pacients amb cirrosi descompensada amb Child-Pugh >6 està contraindicat l'ús de boceprevir+PR atès que no existeixen estudis.

- Insuficiència renal:
No és necessari ajustar la dosi en pacients amb qualsevol grau d'insuficiència renal. No es dialitza.

- Població pediàtrica:
No s'ha establert ni la seguretat ni l'eficàcia en pacients menors de 18 anys.

- Sexe i raça:
No es van observar diferències farmacocinètiques relacionades amb el sexe i la raça en els assaigs fase III publicats.

- Edat avançada:
Els pacients amb edat avançada (> 65 anys) inclosos als assajgs van ser escassos i insuficients per determinar diferències respecte a la població més jove. L'anàlisi farmacocinètic poblacional de boceprevir va indicar que l'edat no tenia un efecte aparent en l'exposició al fàrmac.

- Monoteràpia amb boceprevir:
Segons els resultats dels assajos clínics, boceprevir no s'hauria d'utilitzar en monoteràpia a causa de l'elevada probabilitat de que apareguin resistències si no es combina amb altres fàrmacs per al tractament del VHC.

- Ús en pacients amb infecció simultània pel VIH:
No s'ha establert ni la seguretat ni l'eficàcia de boceprevir per al tractament de la infecció crònica pel VHC de genotip 1 en pacients infectats simultàniament pels virus de la immunodeficiència humana (VIH) i el VHC. Actualment hi ha un assaig clínic en curs.

- Ús en pacients amb infecció simultània pel VHB:
No s'ha establert ni la seguretat ni l'eficàcia de boceprevir per al tractament de la infecció crònica pel VHC de genotip 1 en pacients infectats simultàniament pels virus de l'hepatitis B (VHB) i el VHC.

- Ús en pacients receptors de trasplantament d'òrgans:
No s'ha establert ni la seguretat ni l'eficàcia de boceprevir per al tractament de la infecció crònica pel VHC de genotip 1 en receptors de trasplantament de fetge o d'altres òrgans.

- Ús en pacients amb genotips del VHC diferents del genotip 1:
No s'han establert ni la seguretat ni l'eficàcia de boceprevir per al tractament de la infecció crònica pel VHC de genotips diferents al genotip 1.

- Efecte proarítmic:

En un estudi *in vitro* realitzat en fibres de Purkinje de gos, boceprevir va allargar la duració del potencial d'acció amb dependència de la freqüència inversa; no es coneix la rellevància clínica.

- Embaràs:
El tractament amb boceprevir + PR està contraindicat en dones embarassades. No es disposa de dades sobre l'ús de boceprevir en dones embarassades. Quan s'utilitza boceprevir en combinació amb PR, els pacients tractats i les seves parelles han d'utilitzar mètodes anticonceptius efectius.

-Lactància:
Boceprevir o els seus metabolits s'excreten a la llet de rata. Es desconeix si boceprevir s'excreta a la llet materna. S'ha de decidir si és necessari interrompre la lactància o el tractament amb boceprevir després de considerar el benefici de la lactància per al nen i el benefici del tractament per a la dona.

- Efectes sobre la capacitat per conduir i l'ús de màquines:
La combinació terapèutica de boceprevir+PR pot influir en la capacitat d'alguns pacients per conduir i utilitzar màquines, a causa dels efectes secundaris observats en els assaigs clínics (fatiga, mareigs, síncope, fluctuacions de la pressió arterial i visió borrosa).

Contraindicacions:

- Pacients amb hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients (conté lactosa).
- Pacients amb hepatitis autoimmune.
- Embaràs.
- Administració simultània de fàrmacs amb elevada eliminació via CYP3A4/5 i que l'elevació de les seves concentracions plasmàtiques s'associi a esdeveniments greus o que puguin produir risc vital (midazolam i triazolam per via oral, bepridil, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidors de la tirosina-cinasa, ergotamínics).

Interaccions:

Boceprevir és un potent inhibidor del CYP3A4/5. L'exposició a fàrmacs metabolitzats per aquest enzim pot augmentar quan s'administren amb boceprevir, la qual cosa pot allargar els efectes terapèutics i les reaccions adverses d'aquests.

Boceprevir és un substrat *in vitro* de la glicoproteïna P i de la proteïna de resistència al càncer de mama (BCRP). Hi ha la possibilitat que els inhibidors d'aquests transportadors augmentin les concentracions de boceprevir; però es desconeixen les implicacions clíniques d'aquestes interaccions.

Boceprevir és metabolitzat parcialment pel CYP3A4/5, per la qual cosa l'administració simultània amb fàrmacs que indueixen o inhibeixen aquest enzim podria augmentar o disminuir l'exposició a boceprevir.

Boceprevir es metabolitza principalment per l'aldocetoreductasa (AKR). Als assaigs d'interacció farmacològica realitzats amb inhibidors de l'AKR (diflunisal, ibuprofè), l'exposició de boceprevir no va augmentar fins a nivells clínicament significatius. Es pot administrar concomitantment amb inhibidors de l'AKR.

L'ús simultani de boceprevir amb rifampicina o anticonvulsionant (fenitoïna,fenobarbital o carbamazepina) pot reduir significativament l'exposició plasmàtica de boceprevir. No hi ha dades, per tant, no es recomana administrar boceprevir concomitantment amb aquests fàrmacs.

També s'ha d'anar amb precaució amb els fàrmacs que allarguen l'interval QT (amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina i alguns neurolèptics).

S'ha d'anar amb precaució en pacients que prenen fàrmacs que contenen drospirenona, amb processos que predisposen a la hipercalièmia i/o en pacients que prenen diürètics estalviadors de potassi. S'ha de considerar l'ús d'altres anticonceptius.

Fàrmacs que incrementen les concentracions de boceprevir (inhibidors)	**Fàrmacs que disminueixen les concentracions de boceprevir (inductors)**	**Boceprevir augmenta les concentracions plasmàtiques dels fàrmacs següents**
Antifúngics azòlics	Rifampicina**	Midazolam, triazolam, alprazolam**
	Carbamazepina**	Bepiridil
	Fenobarbital**	Pimozida
	Hipèric**	Lumefantrina i halofantrina
	Fenitoïna**	Inhibidors de la TK
	Dexametasona**	Derivats ergotamínics
		Drospirenona/etinilestradiol
		Immunosupressors**
		Estatines**
		Metadona**
		Colquicina**
		Alfuzosina**
		Cisaprida**
		Inhibidors de la fosfodiesterasa 5**
		Digoxina**
		Salmeterol**
		Amiodarona**
		Fluticasona**, budesonida**,
		Quinidina**
		Propafenona**
		Claritromicina**
		Warfarina**
		Bosentan**
		Dihidropiridines**
		Desipramina**, Trazodona**
		Bosentan**

Taula 1. Interaccions conegudes actualment. S'han realitzat estudis farmacocinètics (AUC, Cmàx, Cmín) amb ritonavir, tenofovir, efavirenz, raltegravir, i no s'han demostrat diferències farmacocinètiques amb rellevància clínica, però s'ha d'anar amb precaució per la interacció potencial.
** Sense estudis. Potencials interaccions.

Consulteu la fitxa tènica de Victrelis® per a noves actualitzacions a l'apartat d'interaccions.

6.5. Seguretat: prevenció d'errors de medicació en la selecció o introducció d'un nou fàrmac

Cal realitzar educació sanitària i reforçar l'adherència al tractament.

Boceprevir és una fòrmula d'administració per via oral. S'ha d'incidir en la prevenció d'errors per infradosificació/oblit de dosis. Cal fer especial èmfasi en la necessitat que boceprevir s'administri juntament amb menjar per afavorir-ne l'absorció. S'ha d'informar el pacient que cada blister conté la quantitat exacta de càpsules a administrar en un dia (12 càpsules): 4-4-4. Per tant, es pot millorar l'adherència informant de l'administració diària d'un blister (espaiant 8 hores cada administració o administrant el fàrmac a l'esmorzar-dinar-sopar). L'adherència al tractament és essencial per prevenir l'aparició de resistències.

Les càpsules contenen lactosa.

7. Àrea econòmica

7.1. Cost tractament/dia i cost tractament complet

Comparació de costs del tractament avaluat front altres alternatives		
	Fàrmac	
	Telaprevir (T)	**Boceprevir (B)**
Preu unitari (PVL)	52.6 €	9 €
Posologia	750 mg/8h	800 mg/8h
Cost dia	315.6 € (6 comprimits/dia)	108 € (12 càpsules/dia)
Cost tractament complet **(12 setm. T + PR24 setm.)** **(12 setm. T + PR48 setm.)** **(24 setm. B + PR28 setm.)** **(32 setm. B + PR48 setm.)** **(44 setm. B + PR48 setm.)**	31.145 € (26.510 € [T]) + 4635 € (PR24)) 35.781 € (26.510 € [T]) + 9271 € (PR48)) --- --- --- ---	--- --- 23.551 € (18.144 € [B])+ 5407€ [PR28]) 33.463 € (24.192 € [B])+ 9271€ [PR48]) 42.535 € (33.264 € [B]) + 9271€ [PR48])

El càlcul dels costs de PR s'ha realitzat amb peginterferó 2b i Copegus® (ribavirina).

Càlcul dels tractaments PR → 0,67 € x 6 unitats dia (1200 mg) (4,02 €/dia) de ribavirina i peginterferó alfa 2b 120 mcg/setm:

PR24 setmanes: 675 € + 3960 € → 4635 €
PR28 setmanes: 4708 € + 788 € → 5407 €
PR48 setmanes: 1351 € + 8064 €→ 9271 €

Els preus PR i de darbepoetina s'han extret del Nomenclator de novembre de 2011:
Pegintron® (peginterferó alfa 2b) (1,5 mcg/kg P=80→ 120 mcg)→ 165 €
Pegasys® (peginterferó alfa 2a)= 168,14 €/unitat
Copegus® (ribavirina)= 0,67 €/unitat
Aranesp® 150 mcg/unitat (darbepoetina) = 200 €

- **Costos addicionals**:

S'ha de tenir en compte **l'ús d'epoetina**:

- Boceprevir→ per a un pacient naïf que necessiti darbepoetina 150 mcg/setm de duració entre 13 i 22* setmanes, el consum addicional de darbepoetina s'estima entre **2600 € i 4400 €** (el percentatge de pacients amb ús d'epoetina va ser entre 41-45%*).

- Boceprevir→ per a un pacient prèviament tractat que necessiti darbepoetina 150mcg/setm de duració entre 13 i 17** setmanes, el consum addicional de darbepoetina s'estima entre **2600 € i 3400 €** (el percentatge de pacients amb ús d'epoetina va ser entre 41-46%**).

- Telaprevir→ en pacients naïf es va prohibir l'ús d'epoetina en l'estudi pivot. Tot i això, es va observar que entre un 36% i un 40%*** dels pacients van patir anèmia amb Hb<10g/dl.

- Telaprevir → en pacients prèviament tractats es va prohibir l'ús d'epoetina en l'estudi pivot. Tot i això, es va observar que entre un 37% i un 41%**** dels pacients van patir anèmia amb Hb<10g/dl.

* Dades obtingudes de l'assaig pivot SPRINT-2

** Dades obtingudes de l'assaig pivot RESPOND-2
*** Dades obtingudes de l'assaig ADVANCE
**** Dades obtingudes de l'assaig REALIZE

7.2.a. Cost eficàcia incremental (CEI).

- **CEI de boceprevir i telaprevir en pacients naïf**

Referència	**VARIABLE avaluada**	**Comparador**	**NNT (IC 95%)**	**Cost incremental**	**CEI**
SPRINT-2 (boceprevir naïf)	RVS en pacients naïf no cirròtics amb indetectabilitat a la setm 8 i 12	PR48 (9271 €)	4 (3 a 6) → *lead in* 4 setm + BPR 24 setm	24 setm BPR + *lead in* (23.551 €) – PR48 (9271 €) → 14.280 €	24 setm: 57.120 € (4.2840 € a 85.680 €) per cada malalt que obtingui RVS
	RVS en pacients naïf no cirròtics amb detectabilitat a la setm 8 i indetectabilitat a la setm 12	PR48 (9271 €)	Sense dades d'NNT en naïfs^	Sense càlcul^	Sense càlcul^
ADVANCE (telaprevir naïf)	RVS en pacients naïf indetectables a la setmana 4 i 12	PR48 (9271 €)	NNT: -14	26.510 € (12 setm)	Incalculable atès que és millor tractar només amb PR

^L'esquema dirigit per teràpia es va realitzar en pacients tractats prèviament, no en naïf.

- **CEI de boceprevir i telaprevir en pacients pretractats**

Referència	**VARIABLE avaluada**	**Comparador**	**NNT (IC 95%)**	**Cost incremental**	**CEI**
RESPOND-2 (Boceprevir pretractats)	RVS en pacients amb resposta nul·la o parcial al tractament previ	PR48 (9271 €)	3 (3 a 6)→ 32 setm.	32 setm.: 24.192 €	32 setm.: 72.576 € (72.576 € a 145.152 €) per cada malalt que obtingui RVS 44 setm.: 99.792 € (66.528 € a 133.056 €) per cada malalt que obtingui RVS
	RVS en pacients amb recaiguda prèvia	PR48 (9271 €)	3 (2 a 5) → 32 setm. 3 (2 a 4) → 44 setm.	32 setm.: 24.192 € 44 setm.: 33.264 €	32 setm.: 72.576 € (48.384 € a 120.960 €) per cada malalt que obtingui RVS

	RVS en pacients cirròtics	PR48 (9271 €)	2 (2 a 2)*	44 setm.: 33.264 €	* RVS en pacients control va ser zero → 66.528 €
REALIZE (telaprevir pretractats)	RVS en pacients amb resposta nul·la o parcial al tractament previ	PR48 (9271 €)	4 (3 a 5)	26.510 € (12 setm.)	106.040 € (79.530 € a 132.550 €) per cada malalt que obtingui RVS
	RVS en pacients amb recaiguda prèvia**	PR48 (9271 €)	2 (2 a 3)	26.510 € (12 setm.)	53.020 € (53.020 € a 79.530 €) per cada malalt que obtingui RVS

** Cal tenir en compte que aquests pacients es poden beneficiar d'una teràpia guiada per resposta de la setmana 4 i que el cost pot ser inferior (24 setmanes PR vs 48 setmanes)

7.2.b. Cost eficàcia incremental d'estudis publicats

Scottish Medicines Consortium: van analitzar l'avaluació cost/eficàcia realitzada pel fabricant. Els resultats es van calcular per separat per als pacients no cirròtics amb les puntuacions de referència fibrosi F0 - F3 (puntuació del sistema Metavir) i per als pacients amb cirrosi (F4), amb la finalitat de reflectir la dosificació dels diferents règims. El model farmacoeconòmic emprat va ser el de Markov.

Els costs associats que es van incloure en el model van ser els diferents estats de salut de l'RVS: l'hepatitis C crònica, cirrosi compensada, cirrosi descompensada, carcinoma hepatocel·lular i trasplantament de fetge.

- Resultats en pacients naïf:

Grup de pacients	**Cost incremental**	**AVAC: anys de vida ajustat per qualitat de vida**	**Cost per AVAC**
Fibrosi F0-F3	£ 8.712	0,991	£ 8.800
Fibrosi F4	£17.949	1,531	£ 11.722

- Resultats en pacients pretractats:

Grup de pacients	**Cost incremental**	**AVAC: anys de vida ajustat per qualitat de vida**	**Cost per AVAC**
Fibrosi F0-F3	£ 14.787	1,923	£ 7.690
Fibrosi F4	£ 7.460	5,46	£ 1.368
Responedors nuls	£ 18.515	2,3	£ 8.042

7.3. Impacte pressupostari:

Segons les dades de la Xarxa Nacional de Vigilància Epidemiològica, que procedeixen de les notificacions voluntàries que fan els metges, mostren una reducció progressiva a Espanya, la incidència anual va passar de 6,82 casos/100.000 habitants el 1997 a 2,3 el 2003, cosa que representa una disminució del 66%. Tenint en compte que es declararien aproximadament el 20% dels casos d'hepatitis.

Segons la *Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C* de la Generalitat de Catalunya, la incidència d'hepatitis C a Catalunya el 2001 va ser de 0,7 casos/100.000 habitants. Això suposaria un total de 49 pacients infectats (sense especificar el genotip). Aproximadament un 75% dels pacients presenten genotip 1; per tant, a Catalunya hi hauria una incidència de 37 pacients amb infecció per virus hepatitis C genotip 1.

CATALUNYA			
Fàrmac	**Nous pacients genotip 1 estimats en un any***	**Cost incremental per pacient**	**Impacte econòmic d'afegir els nous inhibidors de la proteasa**
Boceprevir	37	11.775 € fins a 21.267 €	871.387 € fins a 1.573.795 €
Telaprevir	37	15.572 € fins a 17.890 €	1.152.365 € fins a 1.323.897 €

*****No s'inclouen els pacients que han estat diagnosticats anteriorment, per tant és un consum teòric si es tractessin només els nous casos.

No es poden classificar el costos per tipus de pacients (naïf/tractats prèviament/cirròtics, etc.) ja que es desconeix el percentatge de pacients actuals dins de cada grup.

El nombre de nous pacients a tractar el primer any de comercialització dels fàrmacs probablement seria més alt a causa dels pacients que no han aconseguit RVS en un tractament previ i es trobaven en situació d'esperar nous tractaments.

8. Bibliografia

1. Fitxa tècnica Victrelis®

2. Poordad F. *et al*. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011;364:1195-206

3. Bacon BR *et a*l. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011;364:1207-17

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

5. Flamm S *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. Pòster presentat en el congrés EASL del 2011

6. Poordad F, *et al*. High correlation between week 4 and week 12 as the definition for null response to peginterferon alfa (PEG) plus ribavirin (R) therapy: results from the IDEAL trial. Presented at the 61st annual meeting of the American Association for the Stu*dy of* Liver Diseases, Boston, October 29–November 2, 2010

7. Poordad, F, *et al*.. IL28B Polymorphism Predicts Virologic Response in Patients with Hepatitis C Genotype 1 Treated with Boceprevir Combination Therapy. 46th EASL Congress, Berlin, Germany March 30 to April 3, 2011. Abstract 12

8. Thompson AJ et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology. 2010 Jul;139(1):120-9.e18. Epub 2010 Apr 24.

9. Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C. Segona edició. Departament de Sanitat i Seguretat social. Generalitat de Catalunya.

10. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. Med Clin (Barc.), 2006; 127(3): 113-117.