



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>BOCEPREVIR</b>
Nombre comercial y presentaciones:	▲ Victrelis® (Merck Sharp & Dohme Ltd.) Cápsulas duras 200mg. E/336 Cáp. PVL -7,5% + 4% (IVA) = 2.909,1 €.
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA
Fecha de autorización EMEA:	18/07/2011
Código ATC / DDD:	J05AE
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa
Conservación:	Nevera (2-8°C)

### INTRODUCCIÓN <sup>1,2</sup>

Se estima que la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta a 180 millones de personas globalmente. Es una causa importante de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma y se encuentra entre las principales indicaciones de trasplante de hígado en el mundo occidental.

En España, según datos del estudio de cohortes RIS, en pacientes con diagnóstico reciente de VIH la prevalencia de antiVHC ha disminuido de un 73,8 % en el año 1997 a un 19,8 % en el año 2006, de forma paralela a la disminución del uso de drogas por vía parenteral. En la CAPV se estima una prevalencia de 1-2 %, con una incidencia decreciente.

El virus se adquiere normalmente por exposición parenteral a sangre contaminada a través de jeringas infectadas. Otros factores de riesgo incluyen las transfusiones sanguíneas antes de 1992. Hoy en día, el contagio en el medio sanitario quizás sea una de las principales causas. Aproximadamente un 80 % de pacientes infectados desarrollan hepatitis crónica y un 15-30 % de éstos progresan a cirrosis a lo largo de 30 años. Los pacientes con cirrosis por VHC desarrollan hepatocarcinoma, con una incidencia de 1-3 % pacientes/año.

Hay acuerdo generalizado en emplear terapia antiviral en todos los pacientes y especialmente en los que tienen fibrosis hepática significativa (estadio Metavir  $\geq 2$  o estadio ISHAK  $\geq 3$ ), salvo que exista contraindicación. El tratamiento estándar con peginterferón alfa y ribavirina (PR) durante 48 semanas consigue respuestas virológicas sostenidas (RVS) en un 50 % o menor en pacientes con genotipo 1. Existen por lo menos 6 genotipos distintos de VHC; los genotipos 2 y 3 tienen mejores tasas de RVS. Independientemente del genotipo, la probabilidad de RVS es mayor cuanto menor sea la carga viral y menor el grado de fibrosis. Una rápida respuesta virológica y un genotipo IL28 favorable (CC) también son importantes predictores de respuesta. Un tema preocupante en los fármacos antivirales es el desarrollo de resistencias.

Boceprevir (BOC) es un inhibidor de la serin proteasa. Es el primer fármaco de los denominados antivirales de acción directa (inhibidores de enzimas que son esenciales para la replicación viral) comercializados en España.

### INDICACIONES APROBADAS <sup>3</sup>

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

### CONTRAINDICACIONES <sup>3</sup>

BOC, en combinación con PR está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con hepatitis autoinmune.

- Administración simultánea con medicamentos cuya eliminación dependa altamente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que planteen un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrados por vía oral, pimozida, inhibidores de la tirosina quinasa, y derivados ergotámicos.
- Embarazo

### **MECANISMO DE ACCIÓN**<sup>3</sup>

BOC es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC. BOC se une de manera covalente, aunque reversible, a la serina del sitio activo de la proteasa NS3 (Ser139) mediante un grupo funcional (alfa)-cetoamida para inhibir la replicación vírica en las células anfitrionas infectadas por el VHC.

### **FARMACOCINÉTICA**<sup>3</sup>

BOC se absorbe rápidamente tras administración oral con una T<sub>máx</sub> media de 2 horas. Con la pauta de 800mg tres veces al día se alcanza el equilibrio estacionario en 1 día aproximadamente. La absorción parece que no es proporcional a la dosis y la acumulación es mínima. Los alimentos aumentan la absorción hasta en un 60%, no habiendo diferencias en el tipo de alimentos.

#### **Distribución**

El volumen de distribución medio aparente en el estado estacionario es de 772 l.

La unión a las proteínas séricas humanas tras una dosis única de 800 mg (4 caps) es del 75%.

#### **Metabolismo**

BOC se metaboliza a metabolitos inactivos fundamentalmente por la vía de la aldo-ceto reductasa "a" y en menor medida por las isoenzimas CYP3A4/5.

#### **Eliminación**

BOC se elimina fundamentalmente por el hígado y se excreta principalmente en las heces.

La vida media de BOC es de 3,4 horas.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**<sup>3</sup>

BOC debe ser administrado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Antes de iniciar el tratamiento con BOC se debe consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y de ribavirina (PR).

La dosis recomendada de BOC es 800 mg (4 caps) administrados por vía oral tres veces al día con alimentos (una comida o un tentempié). La dosis diaria de BOC es 2.400 mg. La administración sin alimento podría estar asociada a una pérdida neta de eficacia debido a una exposición subóptima.

Se debe conservar en nevera (2-8°), aunque es estable a <30°C durante un periodo máximo de tres meses.

#### **Recomendaciones de dosis según subgrupos de población**

*Pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente o aquellos que han fracasado al tratamiento previo (pueden ser de dos tipos: a) recaída o recidiva, definidos como CV indetectable al final del tratamiento previo en semana 48 pero detectable al final de la fase de seguimiento post-tratamiento, 24 semanas después; b) no respondedores parciales, definidos como aquellos que en un tratamiento previo tienen una reducción de la CV de al menos 2 log<sub>10</sub> UI/ml respecto al valor basal de ARN del VHC en la semana 12, pero nunca llegaron a tener CV indetectable):*

Tabla 1

Directrices sobre la duración del tratamiento empleando un Tratamiento Guiado por la Respuesta (TGR) en pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente o en los que han fracasado al tratamiento previo con interferón y ribavirina

	EVALUACIÓN* (Resultados de ARN-VHC <sup>†</sup> )		ACCIÓN
	En la semana de tratamiento 8	En la semana de tratamiento 24	
Pacientes que no han recibido tratamiento previamente	Indetectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 28 semanas</i> 1. Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación 2. Continuar con los tres medicamentos (peginterferón alfa y ribavirina [PR] + Victrelis) hasta la finalización del tratamiento en la semana de tratamiento 28 (ST 28)
	Detectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 48 semanas<sup>‡</sup></i> 1. Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación 2. Continuar con los tres medicamentos (PR + Victrelis) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación 3. Administrar peginterferón alfa y ribavirina hasta la finalización del tratamiento en la ST 48.
Pacientes que han fracasado al tratamiento previo	Indetectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 48 semanas</i> 1. Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación 2. Continuar con los tres medicamentos (PR + Victrelis) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación
	Detectable	Indetectable	3. Administrar peginterferón alfa y ribavirina hasta la finalización del tratamiento en la ST 48

<sup>‡</sup> Esta pauta ha sido solo experimentada en los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo y eran respondedores tardíos

*Todos los pacientes cirróticos y aquellos con ausencia total de respuesta (definidos como aquellos que en un tratamiento previo con interferón pegilado y ribavirina tienen una reducción de la CV < 2 log<sub>10</sub> UI/ml respecto al valor basal de ARN del VHC en las 12 semanas iniciales de tratamiento):*

- La duración recomendada del tratamiento es 48 semanas: 4 semanas de tratamiento doble con PR, seguido de 44 semanas de tratamiento triple con PR + BOC. La duración del tratamiento triple después de las 4 semanas de tratamiento doble no debe ser inferior a 32 semanas. Habida cuenta del riesgo incremental de acontecimientos adversos con BOC (especialmente anemia); en caso de que el paciente no pueda tolerar el tratamiento, se deberá considerar proseguir con 12 semanas de tratamiento doble durante las 12 semanas finales en lugar del tratamiento triple.

**\* Pautas para la interrupción del tratamiento**

Si el paciente tiene un ARN del VHC mayor o igual a 100 UI/ml en la ST 12, suspender la pauta de los tres medicamentos.

Si el paciente tiene un ARN de VHC detectable confirmado en la ST 24, suspender la pauta de los tres medicamentos.

En los ensayos clínicos el límite de cuantificación fue de 25 UI/ml.

*Dosis olvidadas*

Si un paciente olvida una dosis y faltan menos de 2 horas para la siguiente dosis, se saltará la dosis olvidada; si faltan 2 o más horas para la dosis siguiente, tomará la dosis olvidada con alimentos y reanudará la pauta posológica normal.

*Reducción de la dosis*

No se recomienda reducir la dosis de BOC.

Si un paciente sufre una reacción adversa grave potencialmente relacionada con peginterferón alfa y/o ribavirina, se debe reducir la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina. BOC no se debe administrar en ausencia de peginterferón alfa y ribavirina.

**Poblaciones especiales**

Pacientes con insuficiencia renal / hepática

No es necesario ajustar la dosis de BOC en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal ni hepática. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis descompensada.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de BOC no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años en adelante como para determinar si responden de forma distinta a los más jóvenes. Otras experiencias clínicas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Población pediátrica

No se ha estudiado en menores de 18 años.

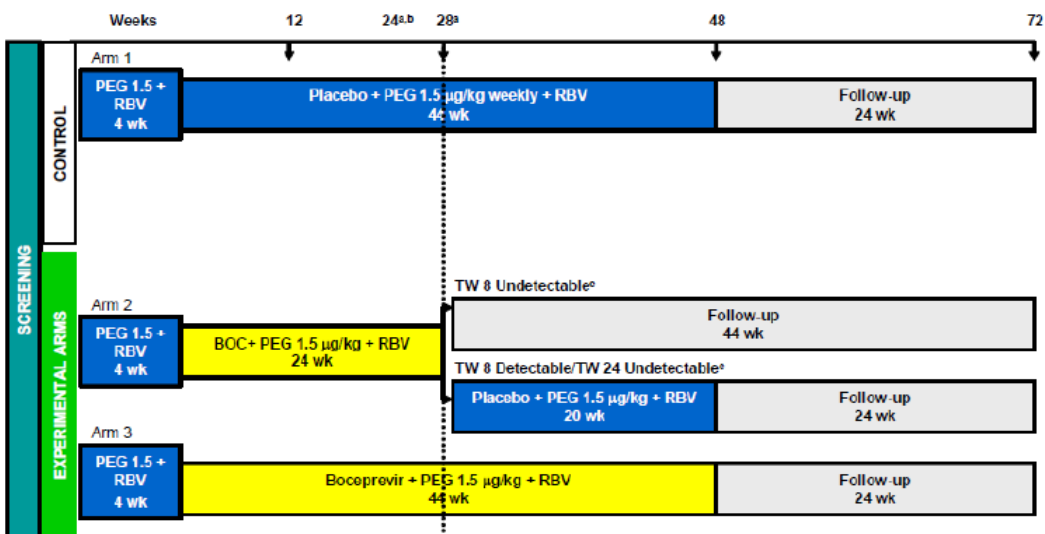
**EFICACIA CLÍNICA <sup>4-7</sup>**

La evidencia de la eficacia de BOC se basa en dos ensayos clínicos fase II de búsqueda de dosis y en los dos ensayos clínicos pivotaes: uno en pacientes con HCC no tratada previamente (pacientes naives, estudio SPRINT-2) y otro en pacientes tratados previamente que o no han respondido o han recaído al tratamiento con PR (estudio RESPOND-2). Además se ha incluido un estudio de soporte llevado a cabo con peginterferón alfa-2a. Las principales características de estos ensayos clínicos y sus resultados se muestran en el anexo 1 al final de este informe.

En los dos ensayos pivotaes, se incluía un periodo de 4 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2b a dosis de 1,5 ug/kg sc semanal + ribavirina oral a dosis ajustada por el peso entre 600 mg y 1.400 mg al día administrados en dos dosis. Este periodo se denomina "lead-in" y la razón teórica de su utilización es que permite alcanzar concentraciones estacionarias de PR y prevenir la aparición de mutaciones resistentes al BOC al disminuir la carga viral (CV).

**Ensayo en pacientes "naives"**

El ensayo SPRINT-2 tiene por objetivo demostrar la superioridad de la adición de BOC a la terapia estándar (PR) en la obtención de una RVS (variable principal que se definía como la obtención de CV indetectable a las 24 semanas de terminar el tratamiento), en pacientes con HCC por el genotipo 1. En este ensayo se aleatorizaron a 1099 pacientes en tres grupos. El grupo 1 incluyó 363 pacientes que recibieron, después del periodo lead-in, 44 semanas más de PR + placebo oral cada 8h (total 48 semanas). El grupo 2 incluyó 368 pacientes y recibió PR + BOC 800 mg oral con las comidas cada 8h durante 24 semanas (total 28 semanas). En este grupo, conocido como de Terapia Guiada por la Respuesta (TGR) si la CV era detectable a las 8 semanas o posteriores pero indetectable en la semana 24, se seguía con PBO oral c/8h + PR durante 20 semanas más (total 48 semanas). El grupo 3 incluyó 366 pacientes que recibieron BCO 800 mg oral con las comidas cada 8h + PR durante 44 semanas (total 48 semanas).



Diseño ensayo clínico SPRINT-2 (referencia informe EPAR de la EMA)<sup>3</sup>

El ensayo SPRINT-2 incluyó dos cohortes de pacientes, blancos y negros basándose en la peor respuesta a la terapia estándar en pacientes negros con HCC. Se diseñó como un estudio de superioridad.

La randomización se estratificó en base a la CV (>400.000 UI/ml vs. <400.000 UI/ml) y el genotipo del VHC (1a vs. 1b). Se excluyeron pacientes co-infectados del VHB o del VIH. El tratamiento se suspendió a las 24 semanas si la CV era detectable en dicho momento.

Las características de la población que se incluyó en el ensayo son: edad media 49 años, 60% hombres, 92% con CV>400.000 UI/ml, 64% genotipo 1a y 36% 1b, un 9% de los pacientes tenían cirrosis y fibrosis avanzada (F3/F4).

La variable principal RVS, es la recomendada en las guías europeas, y se alcanzó en un porcentaje significativamente superior de pacientes tratados en los grupos de BOC que en los de terapia estándar: 63% en grupo 2, 66% en grupo 3 frente a un 38% en el grupo 1. Esto representa una mejoría del 25,6% en el grupo 2 con un IC95% de 18,6-32,6 ( $p<0,0001$ ) y del 28,4% en el grupo 3 con un IC95% del 21,4-35,3 ( $p<0,0001$ ). Este resultado se conseguía no solo por una mayor respuesta al finalizar el periodo de tratamiento sino también por una menor tasa de recaída en el periodo de seguimiento (22,2% en el grupo 1 vs. 9,3% en el grupo 2 y 9,1% en el grupo 3) en los grupos de BOC.

La RVS en la cohorte de pacientes blancos es similar a la del total de pacientes y aproximadamente superior en un 15-20% a la cohorte de pacientes negros.

Los pacientes con muy buena respuesta a interferón (CV indetectable al final del periodo lead-in en la semana 4) no parecen beneficiarse de una terapia triple que incluya BOC (RVS: 96,7% grupo 1 vs. 89,5% grupo 2 vs. 90% grupo 3;  $p=0,55$  grupo 2 vs. 1 y  $p=0,56$  grupo 3 vs. 1). En general los pacientes con alguna respuesta a interferón (disminución en la CV  $\geq 1$  log UI/ml en semana 4) obtienen RVS superiores a los que la respuesta a interferón es mala (disminución en la CV < 1 log UI/ml en semana 4). Sin embargo, aunque con tasas de respuesta bajas, los pacientes con mala respuesta a interferón sí parecen beneficiarse de una terapia triple que incluya BOC (RVS: 3,6% en grupo 1 vs. 27,8% grupo 2 vs. 37,9% grupo 3).

Para los pacientes con respuesta rápida al tratamiento en la semana 8 (definida como obtener CV indetectable en la semana 8 y mantenida hasta la 24) no parece haber diferencias en la RVS que se obtiene entre las dos duraciones del tratamiento con BOC (96% en ambos grupos). Tampoco parece haber diferencias en la RVS que se obtiene con una TGR (grupo 2: 28 semanas de tratamiento) o con una duración de 48 semanas de tratamiento (grupo 3) en los pacientes con respuesta tardía (definidos como aquellos que tiene CV detectable en la semana 8 o posteriores pero indetectable en la semana 24): 72% grupo 2 versus 75,3% en el grupo 3. Sin embargo en el informe EPAR de la EMA se explica que 14 pacientes que probablemente eran respondedores tempranos en el grupo 2 se asignaron a respondedores tardíos y a continuar 20 semanas más con PR. Si se reclasifican dichos pacientes, los resultados de RVS en pacientes con respuesta tardía varían: 66% en el grupo 2 vs. 75,3% en el grupo 3.

Este análisis de datos junto a los resultados obtenidos por los respondedores tardíos en el EC RESPOND-2 en pacientes con HCC previamente tratados, sugiere a la EMA que los pacientes naives respondedores tardíos podrían beneficiarse de una duración de tratamiento más prolongada y ha llevado a la EMA a aprobar en ficha técnica una duración de tratamiento de 48 semanas. Este régimen de dosificación se ha extrapolado de un estudio con diferente población de pacientes. Algo similar ha ocurrido con los pacientes "naives" cirróticos. En el ensayo SPRINT-2 sólo se incluyeron 40 pacientes con cirrosis en los grupos de BOC, pero la EMA ha considerado que este subgrupo de pacientes son los que más se beneficiarían de alcanzar una RVS y por ello ha aprobado un régimen basándose en los datos de una población pequeña y en los resultados obtenidos en los pacientes previamente tratados (RESPOND-2).

Aunque en el ensayo clínico se definió la suspensión del tratamiento en los pacientes con CV detectable en la semana 24, la EMA ha aprobado también suspender la terapia triple de tratamiento si la CV es  $\geq 100$  UI/ml en la semana 12, basándose en que con los datos de los ensayos en fase 3, es improbable que los pacientes que mantienen dicha CV alcancen una RVS.

En un análisis de los factores predictivos de respuesta, los pacientes blancos, con edad  $\leq 40$  años, con baja CV (<400.000 UI/ml), menor fibrosis (F0/F2) y genotipo 1b tenían una mayor RVS.

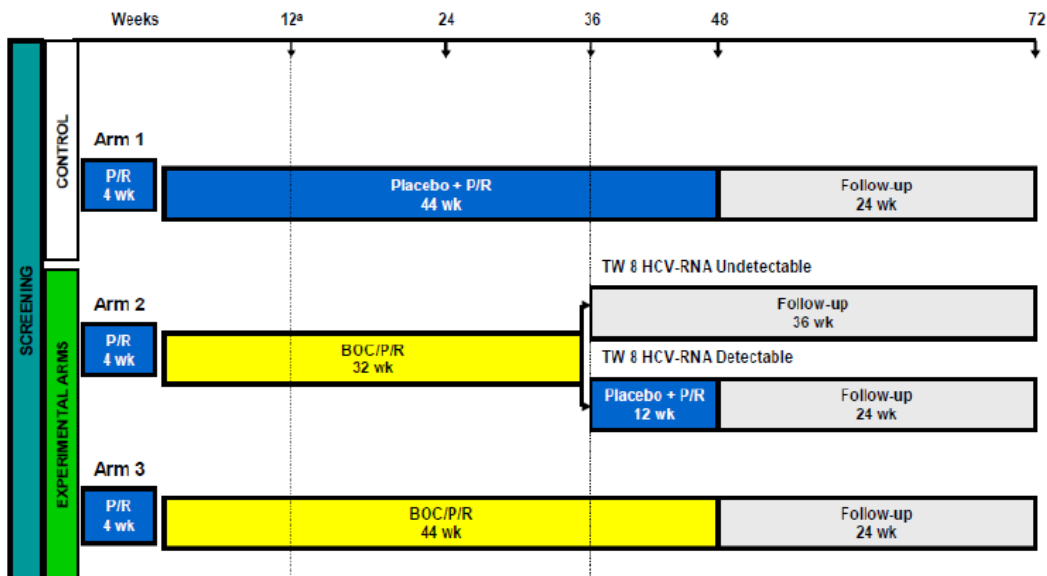
Recientemente se ha identificado un polimorfismo genético en el gen IL28B, que codifica el interferón gamma-3, y que se asocia a una probabilidad de respuesta a la terapia estándar con PR. Sin embargo, este ensayo se realizó antes de las recomendaciones de la Unión Europea de estratificar los pacientes de los ensayos de HCC en base a dicho genotipo. Los datos de un análisis retrospectivo sugieren que para los



pacientes naives con genotipo CC, la adición de BOC a PR no mejoraría sustancialmente la tasa de RVS y que para los pacientes con genotipos CT y TT la adición de BOC parece mejorar la tasa de RVS (<30% en PR vs. 55% a 71% en terapia triple). Pero dado que es un análisis retrospectivo, en el que parecía existir un sesgo de selección y que la respuesta temprana en la semana 4 puede ser un predictor más potente de la RVS, existe incertidumbre en la utilidad del genotipo IL28B.

### Ensayos en pacientes tratados previamente de su HCC

El ensayo RESPOND-2 tiene por objetivo demostrar la superioridad de la adición de BOC a la terapia estándar (PR) en la obtención de una RVS en los pacientes adultos previamente tratados con PR para su HCC por el genotipo 1 y que son respondedores parciales (disminución CV  $\geq 2$  log UI/ml en la semana 12 pero CV detectable durante el periodo de tratamiento) o han recaído (CV indetectable al final del tratamiento pero detectable durante el seguimiento).



Diseño ensayo clínico SRESPOND-2 (referencia informe EPAR de la EMA)<sup>3</sup>

Se randomizaron 404 pacientes en tres grupos de tratamiento. Los tres recibieron previamente un periodo "lead-in" de cuatro semanas con PR. En el grupo 1 se incluyeron 80 pacientes que recibieron PBO oral c/8h más PR durante 44 semanas (48 semanas en total). En el grupo 2 se incluyeron 162 pacientes y recibieron BOC 800 mg oral c/8h más PR durante 32 semanas (36 semanas en total). En los pacientes con CV detectable en la semana 8 o posteriores pero indetectable en la semana 12, continuaron con PBO oral c/8h más PR durante otras 12 semanas (total 48 semanas). En el grupo 3 se incluyeron 161 pacientes que recibieron BOC 800 mg oral cada 8 h más PR durante 44 semanas (48 semanas en total). En los tres grupos el tratamiento se suspendía en la semana 12 si la CV era detectable.

La randomización se estratificó en base a la respuesta previa al tratamiento (respondedor parcial o recaída) y el subtipo (1a o 1b) del genotipo 1 del VHC. Se excluyeron los pacientes co-infectados del VHB o VIH, si tenían enfermedad hepática descompensada, diabetes mellitus, alteraciones psiquiátricas graves o abuso de drogas y los no respondedores absolutos. Se diseñó como un estudio de superioridad.

Las características basales de la población no diferían significativamente entre los grupos salvo que había una mayor proporción de pacientes con CV > 800.000 UI/ml en el grupo 2 vs el grupo 1. El 66,5% fueron hombres, 85,4% blancos, con una edad media de 52,7 años y peso medio de casi 85 kg. El 87,6% tenía una CV basal >800.000 UI/ml, un 58,6% tenían genotipo 1a y 40% genotipo 1b, el 12% tenía cirrosis (49 pacientes) y el 19,4% fibrosis grado F3/F4.

La variable principal RVS es la recomendada en las guías europeas, y se alcanzó en un porcentaje significativamente superior de pacientes tratados en los grupos de BOC que en los de terapia estándar 58,6% en grupo 2, 66,5% en grupo 3 frente a un 21,3% en el grupo 1. Esto representa una mejoría del 37,4% en el grupo 2 con un IC95% de 25,7-49,1% (p<0,0001) y del 45,2% en el grupo 3 con un IC95% del 33,7-56,8% (p<0,0001). Al igual que en pacientes naives, la respuesta al finalizar el periodo de tratamiento era superior en los grupos BOC y también tenían una menor tasa de recaída en el periodo de seguimiento (32% en el grupo 1 vs. 15,3% en el grupo 2 y 11,6% en el grupo 3).

La tasa de RVS en los grupos BOC es superior en los pacientes pretratados que han “recaído” (69-75%) que en los pretratados “respondedores parciales” (40-52%). Así mismo la tasa de RVS con la terapia triple era mayor entre los que tenían una buena respuesta a interferón a las 4 semanas (definida como disminución CV  $\geq 1$  log UI/ml) (73-79%) que en los malos respondedores a interferón (33-34%).

La respuesta rápida en la semana 8 (definida como CV indetectable en la semana 8) se asoció con una elevada tasa de RVS (100% en grupo 1 vs. 86,5% grupo 2 y 88,1% grupo 3), y no parece haber diferencias entre los dos grupos de BOC. Sin embargo, en el informe EPAR de la EMA, existe un análisis de los pacientes que llegan a la semana 32 (“on-treatment”) en el que se indica que con una duración de tratamiento más prolongada se alcanza una mayor RVS (97,3% vs 88,7%) y una menor tasa de recaídas (0% vs 10,1%).

No parece haber diferencias entre los grupos de BOC en los pacientes con respuesta tardía (CV detectable en semana 8) (40,3% grupo 2 vs. 42,9% grupo 3) aunque en este caso sí que son superiores a la terapia estándar (12,3% grupo 1). La EMA ha aprobado una duración de la terapia de 32 semanas con BOC + PR seguido de 12 semanas de PR basándose en los datos de RVS y recaídas de los pacientes respondedores tardíos del grupo 2 (que recibieron la duración de terapia aprobada en ficha técnica) con respecto a los del grupo 3. Argumentan que esas 32 semanas de BOC serán suficientes en la mayoría de los pacientes respondedores a interferón para maximizar la RVS. Así mismo, y por inferencia de estos datos a los respondedores rápidos en la semana 8, consideran que el beneficio en este grupo se obtenía por el incremento de la duración de la terapia con PR, por ello mantienen la misma duración de tratamiento para respondedores tempranos y tardíos (no más de 32 semanas con BOC).

En un análisis post-hoc se encontró que los pacientes cirróticos del grupo 2 tenían una RVS (35,3%) sensiblemente inferior a los del grupo 3 (77,3%). De acuerdo con estos datos la EMA ha aprobado una duración de 48 semanas de tratamiento (de ellas 44 con BOC).

Los pacientes considerados no respondedores absolutos a PR no se incluyeron en el ensayo. A pesar de ser un criterio de exclusión, la EMA ha aprobado la misma duración del tratamiento para estos pacientes que para los cirróticos, basándose en que su respuesta podría ser similar a la del grupo de pacientes “no-respondedores” y con mala respuesta a interferón en la semana 4 (33-34% en grupo BOC vs. 0% en grupo 1). La EMA indica que hay pocas dudas sobre si BOC incrementa la tasa de RVS en los no respondedores absolutos, aunque no disponemos de una estimación exacta de la magnitud de dicho efecto.

En un análisis de regresión logística se identificaron varios factores que se asociaban a una RVS: tratamiento con BOC, pacientes con recaídas vs no-respondedores, CV basal  $\leq 800.000$  UI/ml, buena respuesta a interferón (disminución de la CV en semana 4  $\geq 1$  log UI/ml) y paciente no cirrótico.

Al igual que en el ensayo anterior se realizó un análisis retrospectivo de la influencia del polimorfismo genético en el gen IL28B en la respuesta. La EMA indica que en este caso, BOC parece mejorar la tasa de RVS para todos los genotipos, pero que dado el pequeño número del estudio y otros sesgos en la selección de pacientes incluidos, los resultados del análisis no pueden considerarse concluyentes.

Existe otro ensayo clínico fase III, no publicado y considerado por la EMA como estudio de soporte (ver anexo 1). Dicho estudio tiene un diseño similar al RESPOND-2 pero sólo incluye dos grupos de tratamiento y el interferón utilizado es peginterferón alfa 2a. Los resultados de eficacia de dicho estudio son consistentes con los anteriores y apoyan el empleo de BOC con cualquiera de los dos peginterferones comercializados.

#### **ANÁLISIS POR AGENCIAS U ORGANISMOS DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS SANITARIAS <sup>8,9</sup>**

Está previsto que NICE publique en breve un informe.

El NHS (Scottish Medicines Consortium) ha aceptado el empleo de BOC dentro de su sistema de salud, basándose en que, tanto en pacientes “naives” como en los que han fallado previamente a la terapia, la adición de BOC a la terapia estándar incrementa la proporción de pacientes con HCC que alcanzan RVS. Indican que el gran número de cápsulas, que además deben ser tomadas con la comida, añadido a una terapia ya compleja de por sí, podría potencialmente afectar a la adherencia. En el análisis económico calculan un coste por QALY en pacientes naives entre 18.200 y 20.800 libras y en pacientes pretratados entre 1.700 y 15.700 libras. A pesar de las limitaciones del análisis, consideran demostrada la eficiencia del tratamiento.

#### **Poblaciones especiales:**

Debido a la importancia que ocupa el grupo de coinfectados, señalar que aunque de momento no dispongamos de datos concluyentes, hay un ensayo clínico en marcha con telaprevir con datos de eficacia

intermedios a la semana 24 de tratamiento, que muestran al igual que en los mono infectados, una eficacia superior a la terapia estándar. Respecto a la seguridad, el perfil de efectos secundarios y su frecuencia son también similares, pero debe de atenderse de forma especial a las interacciones significativas que presentan con el tratamiento antirretroviral. En el momento actual no se dispone de los datos de respuesta viral sostenida, por lo que su tratamiento deberá contemplarse únicamente de forma individualizada como uso compasivo.

**SEGURIDAD** <sup>3,4</sup>

La seguridad de BOC en combinación con PR se ha evaluado en 1.500 pacientes procedentes de dos ensayos clínicos (EC) fase III: uno en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente (SPRINT-2I) y el otro en pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo (RESPOND-2) y uno en fase II en pacientes naive.

Recibieron BOC 800 mg tres veces/día durante por lo menos 24 semanas el 78% de los pacientes y el 39% durante 48 semanas (4)..

Casi todos los pacientes experimentaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAM).

Las RAM notificadas con mayor frecuencia en el grupo tratado con BOC + PR fueron similares a las experimentadas por el grupo control (PR): síndrome pseudogripal (cansancio, escalofríos, cefalea), trastornos hematológicos (anemia), y trastornos gastrointestinales. Sin embargo el grupo BOC + PR tuvo mayor incidencia que el control en cuanto a anemia, neutropenia, diarrea y disgeusia. No hubo diferencias en la incidencia de trastornos psiquiátricos, cardiovasculares, ni endocrinos. El aspecto más significativo en la seguridad de BOC es la alta tasa de anemia (Hb< 10g/l: 47% vs 29%) y disgeusia (42% vs 14%). También hubo diferencias en la tasa de neutropenia: 23% grupo BOC + PR vs. 18% grupo PR.

La disminución de dosis por RAM se produjo en un 39% en el grupo experimental vs 24% en el grupo control, siendo el motivo más frecuente la anemia. En general no hubo diferencias en la suspensión de tratamiento por RAM (13% BOC vs 12% PR); sin embargo sí hubo diferencias en el EC RESPOND-2 en el que hubo un 10% de suspensión de tratamiento en el grupo BOC + PR vs 3% en el grupo PR.

**Table 28: Overview of Adverse Events, Deaths, and Study Drug Discontinuation and Dose Modifications Due to Adverse Events in the Key Studies**

	Treatment-naive P03523/P05216		PEG/R Treatment Failure P05101		All Subjects	
	PR <sup>a</sup> n=467	BOC/PR n=1225	PR n=80	BOC/PR n=323	PR <sup>a</sup> n=547	BOC/PR n=1548
Median Treatment Duration (Days)	216	197	104	253	198	201
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Treatment-Emergent AE	460 (99)	1217 (99)	77 (96)	321 (99)	537 (98)	1538 (99)
Treatment-Related Treatment-Emergent AE	456 (98)	1212 (99)	77 (96)	320 (99)	533 (97)	1532 (99)
Serious AE	39 (8)	125 (10)	4 (5)	39 (12)	43 (8)	164 (11)
Death <sup>b</sup>	4 (1)	3 (<1)	0	1 (<1)	4 (1)	4 (<1)
Life-Threatening	7 (1)	13 (1)	0	9 (3)	7 (1)	22 (1)
Study Drug Discontinuation Due to AE	65 (14)	172 (14)	2 (3)	33 (10)	67 (12)	205 (13)
Dose Modification Due to AE <sup>c</sup>	121 (26)	505 (41)	11 (14)	100 (31)	132 (24)	605 (39)

AE=adverse event; BOC=boceprevir 800 mg PO TID; P=peginterferón alfa-2b; PEG=peginterferón alfa; PO=orally; PR=peginterferón alfa-2b+ribavirin; R=ribavirin; TID=three times daily.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Anemia

Se observó anemia en el 49% de los pacientes tratados con la combinación de BOC+ PR comparado con el 29% de los tratados con la combinación PR solamente. BOC se asoció con una disminución adicional de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl. Los descensos medios de los valores en la hemoglobina con respecto a los valores basales fueron mayores en los pacientes tratados previamente que en los que nunca habían recibido tratamiento. Las modificaciones de la dosis debidas a anemia/anemia hemolítica fueron el doble en los pacientes tratados con BOC + PR (26%) que en los pacientes tratados sólo con PR (13%). En ensayos clínicos, el porcentaje de pacientes que recibieron eritropoyetina para el control de la anemia fue del 43% (667/1.548) de los pacientes en los grupos que contenían BOC comparado con el



24% (131/547) de los pacientes que sólo recibieron PR lo que resulta en un NNH=5,3. La mayoría de los pacientes con anemia recibieron eritropoyetina cuando los niveles de hemoglobina fueron  $\leq 10$  g/dl (o 6,2 mmol/l). El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión para el control de la anemia fue del 3% de los pacientes de los grupos que contenían BOC y < 1% de los que recibieron sólo PR. (NNH=50)

#### Neutropenia

El porcentaje de pacientes con disminuciones del número de neutrófilos fue mayor en los grupos de tratamiento que contenían BOC que en los pacientes que recibieron sólo PR. El porcentaje de pacientes con grados de neutropenia 3-4 (recuento de neutrófilos  $<750 \times 10^6/l$ ) fue mayor en los pacientes tratados con BOC (29%) que en los pacientes tratados con PR (17%) (NNH=8,3). El 7% por ciento de los pacientes que recibieron la combinación de BOC+ PR presentaron recuentos de neutrófilos  $<500 \times 10^6/l$  (neutropenia de grado 4) en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron solo PR. El riesgo de neutropenia era mayor con peginterferón alfa-2a que con peginterferón alfa-2b (NNH=33).

#### Trombopenia

El recuento de plaquetas era menor en los pacientes de los grupos que contenían BOC (3%) en comparación con los pacientes que recibieron sólo PR (1%). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes cirróticos tuvieron un mayor riesgo de experimentar trombocitopenia de grado 3-4 en comparación con los pacientes no cirróticos.

#### Otros hallazgos de laboratorio

La adición de BOC a peginterferón alfa-2b y ribavirina se asoció con una mayor incidencia del aumento de ácido úrico, triglicéridos y colesterol total en comparación con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo.

#### **Sobredosis**

Voluntarios sanos han tomado dosis diarias de 3.600 mg durante 5 días sin efectos sintomáticos adversos. No existe un antídoto específico para la sobredosis de BOC. El tratamiento de la sobredosis de BOC consistirá en medidas complementarias generales, como la observación de las constantes vitales y la vigilancia del estado clínico del paciente.

#### **Precauciones de empleo**

##### Anemia

Debido al riesgo de anemia deben obtenerse hemogramas antes del tratamiento, en las semanas de tratamiento 4 y 8, y en adelante cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es  $< 10$  g/dl (o  $< 6,2$  mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia.

Consultar en la ficha técnica de ribavirina las instrucciones relativas a la reducción de la dosis y/o la interrupción o suspensión de ribavirina.

##### Neutropenia

Debido al riesgo de neutropenia e infección grave, debe ser evaluado el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma regular. Se recomienda una rápida evaluación y tratamiento de las infecciones.

##### *Uso combinado con peginterferón alfa-2a en comparación al uso combinado con peginterferón alfa-2b:*

En comparación con la combinación de BOC con peginterferón alfa-2b y ribavirina, la combinación de BOC con peginterferón alfa-2a y ribavirina se asoció a una mayor tasa de neutropenia (incluyendo neutropenia de grado 4) y a una mayor tasa de infecciones.

##### Medicamentos que contienen drospirenona

Se debe tener precaución en pacientes que toman medicamentos que contienen drospirenona y con procesos que les predisponen a la hiperpotasemia o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio. Se debe considerar el uso de otros anticonceptivos.

##### Uso en pacientes con ausencia total de respuesta previa

Todavía está por establecerse el tratamiento óptimo de los pacientes con ausencia total de respuesta y en el futuro podría requerirse una combinación antiviral.

##### Monoterapia con inhibidores de la proteasa del VHC

Según los resultados de los ensayos clínicos, BOC no se debe utilizar en monoterapia debido a la elevada probabilidad de que aumente la resistencia si no se usa en combinación con otros tratamientos contra el VHC.

Poblaciones que precisan ser estudiadas

Faltan datos sobre seguridad y eficacia de BOC, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en los siguientes grupos de pacientes:

- pacientes infectados simultáneamente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC.
- los pacientes con infección simultánea por VHB y VHC.
- pacientes con genotipos del VHC distintos al genotipo 1.
- pacientes en los que ha fracasado previamente el tratamiento con un inhibidor de la proteasa del VHC (BOC u otro).
- receptores de trasplante de hígado o de otros órganos.

Inductores potentes de CYP3A4 (ver interacciones)

Uso en pacientes con trastornos hereditarios raros

BOC contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos proarrítmicos:

Los datos disponibles justifican la precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (QT prolongado congénito, hipopotasemia).

### **Interacciones**

BOC es sustrato de la glicoproteína (P-gp) y es parcialmente metabolizado por el CYP3A4.

La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, y anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital o carbamacepina) puede reducir las concentraciones séricas de BOC por lo que, aunque no hay datos, no se recomienda su administración.

Los inhibidores del CYP3A pueden aumentar las concentraciones séricas de BOC.

BOC es asimismo un potente inhibidor del CYP3A4 y está contraindicada su administración con fármacos que se metabolizan mayoritariamente a través de esta vía; p.e. drospirenona (ver precauciones) (ver lista de medicamentos en contraindicaciones).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

BOC en combinación con PR está contraindicado en mujeres embarazadas.

Se desaconseja su uso en la lactancia. BOC o sus metabolitos se excretan en la leche de rata y se desconoce si se excreta en la leche materna, por lo que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

No hay datos disponibles del efecto de BOC en la fertilidad humana.

Cuando se usa BOC en combinación con PR, los pacientes tratados y sus parejas deben utilizar dos formas efectivas de métodos anticonceptivos.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La combinación terapéutica de BOC y PR puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y usar máquinas por lo que se debe informar a los pacientes de que se han notificado fatiga, mareos, síncope, fluctuaciones de la presión arterial y visión borrosa.

## 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- 13,3*****= 54,4%	NNT= 1,8 CEI= 57.578 €
Pacientes pretratados (48 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 con ausencia total de respuesta (5)	(4*147) + (44*874)= 39.044 €	39.044-7.056= 31.988 €	34,1%- 0%*****= 34,1%	NNT= 2,9 CEI= 92.765 €

\* Paciente de 65-80kg.

(1) 4 semanas de PR + 24 semanas de PR + BOC.

\*\*En la variable principal para el grupo TGR en ensayo SPRINT-2

(2) 4 semanas de PR + 32 semanas de PR + BOC + 12 semanas de PR

\*\*\* Esta pauta ha sido solo experimentada en los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo y eran respondedores tardíos, por eso los datos son del ensayo RESPOND-2 en respondedores tardíos grupo 48 semanas vs PR

(3) 4 semanas de PR + 44 semanas de PR + BOC.

\*\*\*\*datos SPRINT-2 pacientes F3/F4 grupo 48 semanas vs PR

\*\*\*\*\*datos RESPOND-2 pacientes F3/F4 grupo 48 semanas vs PR

(4) 16 semanas de PR + 32 semanas de PR + BOC

(5) 4 semanas de PR + 44 semanas de PR + BOC

\*\*\*\*\*datos RESPOND-2 pacientes con disminución < 1 log de la CV en la semana 4 grupo 48 semanas vs PR

Deben tomarse con precaución los resultados en pacientes cirróticos por la reducida población incluida en los ensayos. Asimismo, los resultados en pacientes naives que precisan 48 semanas y los pacientes con ausencia total de respuesta son una inferencia que la EMA realiza en distintas poblaciones del ensayo RESPOND-2.

No se ha tenido en cuenta el coste asociado al incremento en el consumo de EPO o factores de crecimiento. Tampoco se ha hecho una valoración a largo plazo donde se tengan en cuenta los costes asociados a la progresión de la enfermedad ni los beneficios en salud a consecuencia de las curaciones (como la menor incidencia de cirrosis descompensada, hepatocarcinoma y necesidad de trasplante hepático fundamentalmente), que disminuirían el índice coste-efectividad o coste utilidad incremental del tratamiento con boceprevir.

## 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 para el clínico)	Toma de decisión y reglas de parada en el mismo momento (más sencillo para el clínico)
Metabolización por la aldo-ceto reductasa y en menor medida por la CYP3A4/5, menos interacciones.  Presenta interacción significativa con todos los inhibidores de la proteasa del tratamiento antirretroviral. Con los datos actuales estarían contraindicados. Tampoco se permite el uso de análogos no nucleósidos.	Metabolización principalmente por la CYP3A4, numerosas interacciones con inductores e inhibidores de CYP3A4, en muchos casos son contraindicaciones.  No se recomienda la administración concomitante con darunavir, lopinavir y fosamprenavir potenciados con ritonavir. Con los datos actuales se permite uso concomitante con atazanavir/ritonavir. Permitido uso de análogos no nucleósidos: efavirenz (aumentando la dosis de telaprevir), etravirina y rilpivirina.
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

## CONCLUSIONES

Boceprevir es el primer fármaco comercializado en España del grupo de fármacos conocidos como antivirales directos; es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.

Boceprevir añadido a la terapia estándar ha demostrado alcanzar un porcentaje significativamente superior de RVS en pacientes con HCC por el genotipo 1, tanto en los pacientes naïves como en los previamente tratados que no han respondido al tratamiento estándar. El incremento en la RVS en los pacientes naïves es

de aproximadamente un 30% con RVS aproximada de 64-66% y en los pretratados de un 40% con RVS aproximada de 59-67%.

En los pacientes naives respondedores tempranos puede utilizarse un tratamiento más corto (28 semanas) que para los pacientes naives respondedores tardíos y los pacientes pretratados (48 semanas).

**Boceprevir no parece aportar beneficios a la terapia estándar en los pacientes naives que ya alcanzan CV indetectable al finalizar el periodo lead-in (semana 4).**

Los pacientes cirróticos, que son los que mayor beneficio pueden obtener del tratamiento a corto plazo están poco representados en los ensayos clínicos.

Con respecto al tratamiento estándar, las RAM notificadas con más frecuencia en los EC fueron similares: síndrome pseudogripal y trastornos hematológicos y gastrointestinales. Si hubo diferencias significativas en la incidencia de anemia, neutropenia grado 3 y disgeusia. En general estos efectos adversos suponían un mayor empleo de EPO y factores de crecimiento de granulocitos. La disminución de dosis de PR fue más frecuente con boceprevir siendo la anemia la causa más frecuente.

La adición de boceprevir al tratamiento estándar supone un aumento en el coste del tratamiento antiviral que oscila entre los 14.500 y 32.000 € para un paciente de 65-80kg de peso. El coste-eficacia incremental oscila entre los 56.000 y los 214.000 €. No se han tenido en cuenta los costes asociados a la progresión de la enfermedad. La respuesta viral sostenida supone curación en un alto porcentaje de pacientes.

**Es esencial tener una rápida respuesta en los datos de CV (máximo 1 semana) para no demorar la toma de decisiones a lo largo del tratamiento.**

Un tema preocupante es la posibilidad de desarrollo de resistencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen HR. Clinical Practice. Chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2011; 364 (25): 2429-38.
2. Pérez S, Del Amo J, Iribarren JA, et al and the Cohorts of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS and CoRIS-MD). Decrease in Serial Prevalence of Coinfection with Hepatitis C Virus among HIV-Infected Patients in Spain, 1997–2006. Clinical Infectious Diseases. 2009; 48:1467–70
3. Ficha técnica de Victrelis®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf)
4. European Public Assessment Report for Victrelis®. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002332/WC500109789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf)
5. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med. 2011, 364(13):1195-206.
6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al., Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med. 2011, 364(13):1207-17.
7. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, et al. High sustained virologic response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2A/ribavirin. Póster presentado en el EASL International Liver Congress 2011 Berlín 30 Marzo a 3 de Abril. Acceso en:  
<http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract4.htm>
8. NHS Scottish Medicines Consortium. Boceprevir 200 mg capsule (Victrelis®). Treatment experienced patients. SMC nº 722/11 (9 septiembre 2011)
9. NHS Scottish Medicines Consortium. Boceprevir 200 mg capsule (Victrelis®). Treatment naïve patients. SMC nº 723/11 (9 septiembre 2011)



---

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

---

## MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M<sup>a</sup> José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M<sup>a</sup> Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M<sup>a</sup> Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- José Ramón Fernández Ramos
- Manuel García Bengoechea
- Miguel Ángel Von Wichmann De Miguel

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)																																				
<p><b>EC SPRINT-2</b></p> <p>Poordad F et al. N Engl J Med 2011;364:119 5-1206</p> <p>Código EMA: P05216 informe EPAR</p> <p>Período de realización: Agosto 2008- Mayo 2010</p> <p>Financiado por: Schering Plough (ahora Merck)</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), internacional, doble ciego para Boceprevir (BOC) o placebo (PBO) en combinación con tto abierto de Peg-interferón alfa 2b + Ribavirina (PR). Estratificado en base a carga viral (CV) <math>\leq</math> o <math>&gt;</math> 400.000 UI/ml y subtipo 1a o 1b del genotipo 1 del VHC. Los pacientes "blancos" y "negros" se incluyeron por separado en dos cohortes.</p> <p>3 brazos paralelos: PR + PBO vs PR + BOC 24 semanas (terapia guiada por la respuesta: TGR) vs PR + BOC 44 semanas</p> <p>Ensayo de superioridad</p> <p><u>Objetivo:</u>                      Determinar si la adición de BOC a la terapia estándar (PR) podría mejorar las tasas de Respuesta Viral Sostenida (RVS) en pacientes "naives" (no tratados) con hepatitis C crónica por VHC con genotipo 1</p>	<p>1.099 pacientes randomizados (940 blancos y 159 negros). 1.097 recibieron al menos una dosis de la medicación (población ITT). 1.048 recibieron al menos una dosis de BOC o PBO (población ITTm)</p> <p>59,8% hombres, 82% blancos, 49 años de edad media (rango 18-76), 81,3 kg peso medio. 92,4% CV basal <math>&gt;</math> 400.000 UI/ml, 63,6% genotipo 1a y 33% 1b                      40 pac con cirrosis en los grupos BOC. 9% pacientes con cirrosis y fibrosis avanzada (F3/F4) en el total de pacientes</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>                      -Mayores de 18 años sin tto previo para la HCC                      -Genotipo 1 del VHC                      -Peso entre 40 y 125 kg                      -CV <math>\geq</math> 10.000 UI/ml</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>                      -Enfermedad hepática (cirrosis) descompensada                      -Insuficiencia renal                      -Co-infección por VIH o VHB                      -Embarazo o lactancia                      -Cáncer</p>	<p>Los tres grupos recibieron 4 semanas de PEG2b 1,5 ug/kg semanal sc + ribavirina oral en función del peso a dosis entre 600 y 1400 mg/día en dos dosis divididas (periodo "lead-in") seguido de:</p> <p>-Grupo 1 (PR48): PBO oral c/8 h + PR durante 44 sem (total 48 sem) N= 363</p> <p>-Grupo 2 (TGR): BOC 800 mg c/8h + PR durante 24 sem (total 28 sem). Si CV detectable en sem 8 o posteriores pero indetectable en sem 24 seguían con PBO c/8h + PR durante 20 sem más (total 48 sem) N= 368</p> <p>-Grupo 3 (BOC/PR48): BOC 800 mg oral c/8h + PR durante 44 sem (total 48 sem) N= 366</p> <p>En los tres grupos se suspendía el tto si la CV era detectable en la semana 24</p> <p><u>Seguimiento:</u>                      Todos los pacientes se siguieron durante 72 semanas</p> <p>-<u>Flujo de pacientes:</u> De un total de 1.472 pac 1.099 se randomizaron. 1.097 recibieron alguna dosis.                      49 pac (4,4%) suspendieron el tto durante el periodo lead-in.                      108 pac (29,8%) del grupo 1, 33 pac (9%) del grupo 2 y 36 pac (9,8%) del grupo 3 suspendieron el tto en la semana 24 por falta de eficacia (CV).                      El % de pac que suspendieron por efectos adversos fue del 12% (grupo 1), 10% (grupo 2) y 14% (grupo 3).                      603 pac (55%) completaron los ttos: 159 (43,8% grupo 1), 229 (62,2% grupo 2) y 215 (58,7% grupo 3)                      836 pac completaron el seguimiento hasta la semana 72</p>	<p>Variable principal</p> <p>-RVS: definida como CV indetectable 24 semanas después de terminar el tratamiento en la población ITT</p> <p>Variables secundaria principal</p> <p>-RVS en población ITTm</p> <p>Variables secundarias</p> <p>-Recaídas: CV indetectable al final tto pero detectable en seguimiento</p> <p>-RVS si CV indetectable o baja <math>\geq</math> 1 log UI/ml en la semana 4</p> <p>-RVS si CV baja <math>&lt;</math> 1 log UI/ml en semana 4</p> <p>-RVS si CV indetectable en sem 4</p> <p>-RVS en respondedores tempranos: CV indetectable desde sem 8 a 24</p> <p>-RVS en respondedores tardíos: CV detectable en sem 8 pero indetectable en sem 24</p> <p><u>Seguridad</u></p>	<p><u>Eficacia</u></p> <p>Grupo 1: 37,7% (137/363)                      Grupo 2: 63,3% (233/368) (diferencia vs Grupo 1: 25,6%) (IC: 18,6-32,6) (p<math>&lt;</math> 0,0001)                      Grupo 3: 66,1% (242/366) (diferencia vs Grupo 1: 28,4%) (IC: 21,4-35,3) (p<math>&lt;</math>0,0001)</p> <p>Grupo 1: 39,8% (137/344)                      Grupo 2: 66,6% (233/350) (p<math>&lt;</math>0,001 vs Grupo 1)                      Grupo 3: 68,4% (242/354) (p<math>&lt;</math>0,001 vs Grupo 1)</p> <p>Grupo 1: 22,2% (39/176)                      Grupo 2: 9,3% (24/257)                      Grupo 3: 9,1% (24/265)</p> <p>Grupo 1: 51,2% (133/260)                      Grupo 2: 80,6% (203/252) (p<math>&lt;</math>0,001 vs grupo 1)                      Grupo 3: 78,7% (200/254) (p<math>&lt;</math>0,001 vs grupo 1)</p> <p>Grupo 1: 3,6% (3/83)                      Grupo 2: 27,8% (27/97) (p<math>&lt;</math>0,001 vs grupo 1)                      Grupo 3: 37,9% (36/95) (p<math>&lt;</math>0,001 vs grupo 1)</p> <p>Grupo 1: 96,7% (29/30)                      Grupo 2: 89,5% (17/19) (p= 0,55 vs grupo 1)                      Grupo 3: 90% (18/20) (p=0,56 vs grupo 1)</p> <p>Grupo 1: 93% (40/43)                      Grupo 2: 96,3% (156/162) (p=0,4 vs grupo 1)                      Grupo 3: 96,3% (155/161) (p=0,4 vs grupo 1)</p> <p>Grupo 1: 65,6% (86/131)                      Grupo 2: 72% (59/82) (p= 0,37 vs grupo 1)                      Grupo 3: 75,3% (55/73) (p=16 vs grupo 1)</p> <p><u>Seguridad:</u>                      4 muertes grupo PR y 2 en grupo BOC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAM graves</td> <td>9%</td> <td>11%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>29,5%</td> <td>49,5%**</td> <td>48,9%**</td> </tr> <tr> <td>Uso EPO</td> <td>24%</td> <td>43,2%**</td> <td>43,4%**</td> </tr> <tr> <td>Stop por Anemia</td> <td>4 pac</td> <td>6 pac</td> <td>7 pac</td> </tr> <tr> <td>Resfriado</td> <td>28,1%</td> <td>36,4%*</td> <td>33,1%</td> </tr> <tr> <td>Disgeusia</td> <td>17,6%</td> <td>37,2%**</td> <td>42,6%**</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia grado 3</td> <td>13,8%</td> <td>23,6%**</td> <td>24,6%**</td> </tr> <tr> <td>Uso factores estimulantes granulocitos</td> <td>5,8%</td> <td>11,7%*</td> <td>8,5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p <math>&lt;</math>0,05; ** p<math>&lt;</math>0,001</p>		G1	G2	G3	RAM graves	9%	11%	12%	Anemia	29,5%	49,5%**	48,9%**	Uso EPO	24%	43,2%**	43,4%**	Stop por Anemia	4 pac	6 pac	7 pac	Resfriado	28,1%	36,4%*	33,1%	Disgeusia	17,6%	37,2%**	42,6%**	Neutropenia grado 3	13,8%	23,6%**	24,6%**	Uso factores estimulantes granulocitos	5,8%	11,7%*	8,5%	<p>Aleatorización: 1                      Doble ciego: 1                      Pérdidas: 1                      Aleatorización apropiada: 1                      Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p> <p><u>Observaciones:</u>                      -La RVS es claramente inferior en todos los grupos para la cohorte de pacientes negros. Blancos: 40% (G1) vs 67% (G2) vs 68% (G3)                      Negros: 23% (G1) vs 42% (G2) vs 53% (G3)</p> <p>-Predictores de RVS: raza blanca, CV basal <math>\leq</math> 400 mil UI/ml, edad <math>\leq</math> 40 años, no cirrótico (grado F0-2 vs F3-4), genotipo 1b, disminución de <math>\geq</math> 1 log UI/ml en la CV en la sem 4, tener una Hb <math>&lt;</math> 10 g/dl a lo largo del tto</p> <p>-Informe EPAR respondedores tardíos: RVS: 66% grupo 2 vs 75,3% grupo 3 (porque considera 14 pac falsos positivos CV sem 8 en G2)</p>
	G1	G2	G3																																							
RAM graves	9%	11%	12%																																							
Anemia	29,5%	49,5%**	48,9%**																																							
Uso EPO	24%	43,2%**	43,4%**																																							
Stop por Anemia	4 pac	6 pac	7 pac																																							
Resfriado	28,1%	36,4%*	33,1%																																							
Disgeusia	17,6%	37,2%**	42,6%**																																							
Neutropenia grado 3	13,8%	23,6%**	24,6%**																																							
Uso factores estimulantes granulocitos	5,8%	11,7%*	8,5%																																							

<p><b>EC RESPOND-2</b></p> <p>Bacon BR et al. N Engl J Med 2011;364:1207-1217</p> <p>Código EMA: P05101 informe EPAR</p> <p>Período de realización: Agosto 2008- Abril 2010</p> <p>Financiado por: Schering Plough (ahora Merck)</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado (1:2:2), grupos paralelos, internacional, doble ciego para Boceprevir (BOC) o placebo (PBO) en combinación con tto abierto de Peg-interferón alfa 2b + Ribavirina (PR). Estratificado en base a respuesta al tto previo (no respondedores o recaída) y subtipo 1a o 1b del genotipo 1 del VHC.</p> <p>3 brazos paralelos: PR + PBO 44 sem vs PR + BOC 32 semanas (terapia guiada por la respuesta: TGR) vs PR + BOC 44 semanas</p> <p>Ensayo de superioridad</p> <p><b>Objetivo:</b>                  Comparar la eficacia y seguridad de dos regímenes con BOC en combinación con PR vs la terapia de PR sola en pacientes adultos previamente tratados con PR para su HCC por el genotipo 1 y que son respondedores parciales (disminución CV <math>\geq</math> 2 log UI/ml en sem 12 pero CV detectable durante el periodo de tto) o recaídas (CV indetectable al final del tto pero detectable durante el seguimiento)</p>	<p>640 pacientes reclutados. 404 pacientes randomizados y 403 recibieron al menos una dosis de la medicación (población ITT). 394 recibieron al menos una dosis de BOC o PBO (población ITTm)</p> <p>66,5% hombres, 85,4% blancos, 52,7 años de edad media (rango 26-74), 84,9 kg de peso medio, 87,6% con CV &gt; 800 mil UI/ml, 58,6% genotipo 1a y 40% genotipo 1b, 12,2% (49 pacientes) tenían cirrosis (39 en grupos de BOC), 19,4% tenían fibrosis grado F3/F4. El 64,3% habían recaído ha terapia previa con PR. Significativamente más pacientes tenían CV basal &gt;800 mil UI/ml en grupo 2 vs grupo 1</p> <p><b>Criterios de inclusión</b>                  -Mayores de 18 años con tto previo para la HCC con PR durante al menos 12 semanas y que son o:                  - respondedor parcial (disminución CV <math>\geq</math> 2 log UI/ml en semana 12 pero CV detectable durante el tto)                  - recaídas: CV indetectable al final del tto pero detectable durante seguimiento                  - Genotipo 1 del VHC</p> <p><b>Criterios de exclusión</b>                  -Co-infección por VIH o VHB                  -Enfermedad hepática (cirrosis) descompensada                  -Diabetes Mellitus mal controlada                  -Alteraciones psiquiátricas graves                  -Abuso de sustancias adictivas                  -Stop ttos previos con PR por efectos adversos a alguno de los dos medicamentos                  -No respondedores absolutos</p>	<p>Los tres grupos recibieron 4 semanas de PEG2b 1,5 ug/kg semanal sc + ribavirina oral en función del peso a dosis entre 600 y 1400 mg/día en dos dosis divididas (periodo "lead-in") seguido de:</p> <p>-Grupo 1 (PR48): PBO oral c/8 h + PR durante 44 sem (total 48 sem) N= 80</p> <p>-Grupo 2 (TGR): BOC 800 mg c/8h + PR durante 32 sem (total 36 sem). Si CV detectable en sem 8 o posteriores pero indetectable en sem 12 seguían con PBO c/8h + PR durante 12 sem más (total 48 sem) N= 162</p> <p>-Grupo 3 (BOC/PR48): BOC 800 mg oral c/8h + PR durante 44 sem (total 48 sem) N=161</p> <p>En los tres grupos se suspendía el tto si la CV era detectable en la sem 12</p> <p><b>Seguimiento:</b>                  Todos los pacientes se siguieron durante 72 semanas</p> <p><b>Flujo de pacientes:</b> De un total de 640 pac 404 se randomizaron y 403 recibió alguna dosis.                  9 pac (2,2%) suspendieron el tto durante el periodo lead-in (5 por RAM)</p> <p>49 pac (61,2%) del grupo 1, 36 (22,2%) del grupo 2 y 29 (18%) del grupo 3 suspendieron el tto por mala respuesta (CV detectable sem 12)</p> <p>El % de pac que suspendieron por efectos adversos fue 2,5% (grupo 1), 8% (grupo 2) y 12,4% (grupo 3)</p> <p>232 pac (57,6%) completaron los ttos: 23 (28,8% grupo 1), 104 (64,2% grupo2) y 105 (65,2% grupo 3)</p> <p>316 pac (78,4%) completaron el seguimiento hasta la semana 72</p>	<p>Variable principal</p> <p>-RVS: definida como CV indetectable 24 semanas después de terminar el tratamiento en la población ITT</p> <p>Variables secundaria principal</p> <p>-RVS en población ITTm</p> <p>Variables secundarias</p> <p>-Recaídas: CV indetectable al final tto pero detectable en seguimiento</p> <p>-RVS si respondedor parcial previo a PR</p> <p>-RVS si recaída previa a PR</p> <p>-RVS si no respuesta interferón (CV disminuye &lt;1 log UI/ml en sem 4</p> <p>-RVS si buena respuesta a interferón: CV disminuye <math>\geq</math> 1 log UI/ml en sem 4</p> <p>-RVS en respondedor rápido semana 8: CV indetectable desde sem 8</p> <p>-RVS en respondedores tardíos: CV detectable en sem 8</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Considerar que la duración media de los ttos es 2,4-3,2 veces mayor en los grupos BOC que en PR (61% suspendieron tto en sem 12)</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p>Grupo 1: 21,3% (17/80)                  Grupo 2: 58,6% (95/162) (diferencia vs PR48: 37,4% IC: 25,7-49,1 p&lt; 0,0001)                  Grupo 3: 66,5% (107/161) (diferencia vs PR48: 45,2% IC: 33,7-56,8 p&lt;0,0001)</p> <p>Grupo 1: 21,8% (17/78)                  Grupo 2: 60,9% (95/156) (p&lt;0,001 vs Grupo 1)                  Grupo 3: 66,9% (107/160) (p&lt;0,001 vs Grupo 1)</p> <p>Grupo 1: 32% (8/25)                  Grupo 2: 15,3% (17/111)                  Grupo 3: 11,6% (14/121)</p> <p>Grupo 1: 6,9% (12/29)                  Grupo 2: 40,4% (23/57)                  Grupo 3: 51,7% (30/58)</p> <p>Grupo 1: 29,4% (15/51)                  Grupo 2: 68,6% (72/105)                  Grupo 3: 74,8% (77/103)</p> <p>Grupo 1: 0% (0/12)                  Grupo 2: 32,6% (15/46)                  Grupo 3: 34,1% (15/44)</p> <p>Grupo 1: 25,4% (17/67)                  Grupo 2: 72,7% (80/110)                  Grupo 3: 78,9% (90/114)</p> <p>Grupo 1: 100% (7/7)                  Grupo 2: 86,5% (64/74)                  Grupo 3: 88,1% (74/84)</p> <p>Grupo 1: 12,3% (8/65)                  Grupo2: 40,3% (29/72)                  Grupo 3: 42,9% (30/70)</p> <table border="1" data-bbox="1541 1117 1993 1404"> <thead> <tr> <th><b>Seguridad:</b></th> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAM graves</td> <td>5%</td> <td>9,9%</td> <td>14,3%**</td> </tr> <tr> <td>Stop por RAM</td> <td>2,5%</td> <td>8%</td> <td>12,4%**</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>20%</td> <td>43,2%**</td> <td>46%**</td> </tr> <tr> <td>Uso EPO</td> <td>21,3%</td> <td>40,7%**</td> <td>46%**</td> </tr> <tr> <td>Stop por anemia</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>3,1%</td> </tr> <tr> <td>Sequedad piel</td> <td>7,5%</td> <td>21%*</td> <td>22,4%**</td> </tr> <tr> <td>Disgeusia</td> <td>11,3%</td> <td>42,6%**</td> <td>44,7%**</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia grado 3</td> <td>8,8%</td> <td>18,5%</td> <td>19,9%**</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>5%</td> <td>16,7%*</td> <td>13,7%**</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Seguridad:</b>	G1	G2	G3	RAM graves	5%	9,9%	14,3%**	Stop por RAM	2,5%	8%	12,4%**	Anemia	20%	43,2%**	46%**	Uso EPO	21,3%	40,7%**	46%**	Stop por anemia	0%	0%	3,1%	Sequedad piel	7,5%	21%*	22,4%**	Disgeusia	11,3%	42,6%**	44,7%**	Neutropenia grado 3	8,8%	18,5%	19,9%**	Rash	5%	16,7%*	13,7%**	<p>Aleatorización: 1                  Doble ciego: 1                  Pérdidas: 1                  Aleatorización apropiada: 1                  Ciego apropiado: 1                  TOTAL: 5 puntos</p> <p><b>Observaciones:</b>                  -Había significativamente más pac con CV &gt; 800 mil UI/ml en G2 vs G1</p> <p>-Predictores de RVS: recaída previa a PR, CV basal <math>\leq</math> 800 mil UI/ml, ausencia de cirrosis, disminución <math>\geq</math> 1 log UI/ml de CV en sem 4</p> <p>-Mayor Odds de RVS grupo 3 vs 2: peso &lt; 75kg, ALT elevada y cirrosis.</p> <p>-% pac con cirrosis y RVS: 0/10 (0% G1) vs 6/17 (35% G2) vs 17/22 (77% G3)</p> <p>-Informe EPAR si análisis respondedores tempranos sobre pac que realmente reciben &gt;36 sem terapia (por protocolo): RVS 88,7% vs 97,3% G2 vs G3 (8,5% IC 0,3-17%) significativo.                  Recaídas: 10,1% G2 vs 0% G3 (IC 3-17%) significativo</p>
<b>Seguridad:</b>	G1	G2	G3																																											
RAM graves	5%	9,9%	14,3%**																																											
Stop por RAM	2,5%	8%	12,4%**																																											
Anemia	20%	43,2%**	46%**																																											
Uso EPO	21,3%	40,7%**	46%**																																											
Stop por anemia	0%	0%	3,1%																																											
Sequedad piel	7,5%	21%*	22,4%**																																											
Disgeusia	11,3%	42,6%**	44,7%**																																											
Neutropenia grado 3	8,8%	18,5%	19,9%**																																											
Rash	5%	16,7%*	13,7%**																																											

\*p <0,05; \*\* p<0,001

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)																		
<p>Código EMA <b>P05685</b> en informe EPAR</p> <p>Flamm S et al Poster en EASL 2011</p> <p>Período de realización: ¿?</p> <p>Financiado por: ¿?</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado (1:2), doble ciego para Boceprevir (BOC) o placebo (PBO) en combinación con tto abierto de Peg-interferón alfa 2a (Pegasys) + Ribavirina (PR). Estratificado en base a respuesta al tto previo (no respondedores o recaída) y subtipo 1a o 1b del genotipo 1 del VHC.</p> <p>2 brazos paralelos: PR + PBO 44 sem vs PR + BOC 44 sem</p> <p><b>Objetivo:</b>                      Comparar la eficacia de BOC en combinación con PR vs la terapia de PR sola en pacientes adultos previamente tratados con PR para su HCC por el genotipo 1 y que son no respondedores (disminución CV <math>\geq</math> 2 log UI/ml en sem 12 pero CV detectable durante el periodo de tto) o recaídas (CV indetectable al final del tto pero detectable durante el seguimiento)</p>	<p>201 pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de la medicación (población ITT). 197 recibieron al menos una dosis de BOC o PBO (población ITTm)</p> <p>Características de pacientes: 70% hombres, 10% negros, 16% cirróticos.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>                      Similares a RESPOND-2</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>                      Similares a RESPOND-2</p>	<p>Los dos grupos recibieron 4 semanas de PEG2a 180 mcg semanal sc + ribavirina oral en función del peso a dosis entre 1.000 y 1.200 mg/día en dos dosis divididas (período "lead-in") seguido de:</p> <p>-Grupo 1 (PR48): PBO oral c/8 h + PR durante 44 sem (total 48 sem) N= 67</p> <p>-Grupo 2 (BOC/PR48): BOC 800 mg oral c/8h + PR durante 44 sem (total 48 sem) N=134</p> <p>En los dos grupos se suspendía el tto si la CV era detectable en la sem 12</p> <p><u>Seguimiento:</u>                      Todos los pacientes se siguieron durante 72 semanas</p> <p><u>Flujo de pacientes:</u> desconocido</p>	<p>Variable principal</p> <p>-RVS: definida como CV indetectable 24 semanas después de terminar el tratamiento en la población ITT</p> <p>Variables secundarias</p> <p>-RVS en población ITTm</p> <p>-Recaídas: CV indetectable al final tto pero detectable en seguimiento</p> <p>-RVS si no respondedor previo a PR</p> <p>-RVS si recaída previa a PR</p> <p>-RVS si no respuesta interferón (CV disminuye <math>&lt;1</math> log UI/ml en sem 4)</p> <p>-RVS si buena respuesta a interferón: CV disminuye <math>\geq</math> 1 log UI/ml en sem 4</p> <p><u>Seguridad</u></p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p>Grupo 1: 20,9% (14/67)                      Grupo 2: 64,2% (86/134) (diferencia vs PR48: 43,3% IC: 30,6-56% p&lt; 0,0001)</p> <p>Grupo 1: 20,9% (14/67)                      Grupo 2: 66,2% (86/130) (diferencia vs PR48: 45,3% IC 32,6-57,9% p&lt;0,0001)</p> <p>Grupo 1: 33,3% (7/21)                      Grupo 2: 11,6% (11/95) (p=0,013)</p> <p>Grupo 1: 5% (1/20)                      Grupo 2: 47% (17/36)</p> <p>Grupo 1: 28% (13/47)                      Grupo 2: 70% (69/98)</p> <p>Grupo 1: 0% (0/9)                      Grupo 2: 39% (7/18)</p> <p>Grupo 1: 25% (14/57)                      Grupo 2: 71% (79/112)</p> <p><b>Seguridad:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>G1</th> <th>G2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAM graves</td> <td>10%</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>Stop por RAM</td> <td>4%</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>27%</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Uso EPO</td> <td>30%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia grado 3</td> <td>21%</td> <td>43%</td> </tr> </tbody> </table>		G1	G2	RAM graves	10%	13%	Stop por RAM	4%	17%	Anemia	27%	49%	Uso EPO	30%	47%	Neutropenia grado 3	21%	43%	<p>Aleatorización:                      Doble ciego:                      Pérdidas:                      Aleatorización apropiada:                      Ciego apropiado:</p> <p>TOTAL: ¿? puntos</p> <p><b>Observaciones:</b>                      -Resultados de RVS y recaídas similares a los grupos 1 y 3 del estudio RESPOND-2 realizado con PEG2b</p>
	G1	G2																						
RAM graves	10%	13%																						
Stop por RAM	4%	17%																						
Anemia	27%	49%																						
Uso EPO	30%	47%																						
Neutropenia grado 3	21%	43%																						

BOC: Boceprevir; PBO: placebo; tto: tratamiento; VHC: virus hepatitis C; HCC: hepatitis C crónica; PR: peg-interferón más ribavirina; CV: carga viral; RVS: respuesta viral sostenida definida como CV indetectable a las 24 sem de acabar el tto completo; ITTm: intención de tratar modificada; VHB: virus hepatitis B; PEG2b: peg-interferón alfa 2b; PEG2a: peg-interferón alfa 2ª; RAM: reacciones adversas; TGR: terapia guiada por respuesta; EPO: eritropoyetina