



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>TELAPREVIR</b>
Nombre comercial y presentaciones:	▲ INCIVO® (Janssen-Cilag International) Comprimidos recubiertos con película 375mg; c/168 comp. PVL -7,5 % + 4 % (IVA) = 8.533,4 €
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA
Fecha de autorización EMA:	30/09/2011
Código ATC / DDD:	J05AE / 2,25 g
Excipientes de declaración obligatoria:	Sodio 2,3 mg
Conservación:	Tª ambiente; en frasco cerrado y sin retirar el desecante

## INTRODUCCIÓN

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.

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

## INDICACIONES APROBADAS

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

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

## CONTRAINDICACIONES

TEL, en combinación con PR está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración concomitante con principios activos que son altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y que, en concentraciones plasmáticas altas, se asocian a acontecimientos graves y/o potencialmente mortales: alfuzosina, amiodarona, quinidina, terfenadina, pimozida, cisaprida, derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, simvastatina, atorvastatina, sildenafil o tadalafilo (sólo cuando se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar) y midazolam o triazolam por vía oral.
- Administración concomitante de cualquier antiarrítmico de clase Ia o III, salvo lidocaína IV.
- Administración concomitante con principios activos que sean inductores potentes del CYP3A y que, por tanto, puedan reducir la exposición y la eficacia de TEL: rifampicina, hipérico (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoina y fenobarbital.
- Las contraindicaciones de uso de PR también lo son para TEL, ya que éste se debe usar en combinación con ambos fármacos.
- Embarazo.

## MECANISMO DE ACCIÓN

TEL es un inhibidor de la proteasa de serina NS3-4A del VHC, una enzima esencial para la replicación del virus.

## FARMACOCINÉTICA

TEL se absorbe muy probablemente en el intestino delgado, con una T<sub>máx</sub> media de 4-5 horas. Estudios *in vitro* han indicado que es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P).

TEL debe tomarse con alimentos, ya que éstos aumentan su exposición (con el estómago vacío, la exposición del TEL disminuyó en un 73%). Una comida rica en grasas (56 g de grasas, 929 kcal) aumenta la exposición de TEL en un 20% en comparación con su administración después de una comida normocalórica (21g de grasas, 533 kcal). Con comidas bajas en calorías, la exposición de TEL disminuye hasta en un 39% en comparación con una comida normocalórica.

## Distribución

El volumen de distribución medio aparente en el estado estacionario es de 252 l, existiendo una variabilidad interindividual del 72,2 %. TEL se une a las proteínas del plasma entre un 59% y un 76%, principalmente a la glicoproteína alfa-1 ácida y a la albúmina.

## Eliminación y Metabolismo

TEL se metaboliza extensamente en el hígado mediante hidrólisis, oxidación y reducción, detectándose distintos metabolitos en heces, plasma y orina, algunos con actividad mucho menor que TEL y el resto inactivos.

Se elimina predominantemente por heces (tras una dosis oral única el 82% del fármaco se recupera en heces) con mínima excreción renal. Presenta una semivida de eliminación efectiva en estado estacionario de 9 a 11 horas.

La isoenzima CYP3A4 es la principal implicada en el metabolismo de TEL. A su vez, el fármaco se comporta como inhibidor de la misma, lo que conlleva un importante número de interacciones con otros fármacos. Así mismo, no se puede descartar la inducción de enzimas metabólicas por TEL.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis recomendada de TEL es 750 mg (2 comprimidos) administrados por vía oral tres veces al día con alimentos (una comida o un tentempié). La dosis diaria de TEL es 2.250 mg. Se deben tragar los comprimidos enteros, sin partírselos ni triturarlos. La administración sin alimento podría estar asociada a una pérdida neta de eficacia debido a una exposición subóptima.

A pesar de que la dosis indicada en ficha técnica es de 750mg cada 8 horas, un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en fase II, con 161 pacientes naive, ha estudiado la dosis de 1.125mg (3 comprimidos) cada 12 horas. Dicho estudio, concluye que el porcentaje de pacientes que alcanzan RVS es independiente de que TEL se administre cada 8h o cada 12 h. o del tipo de peginterferon alfa usado (alfa 2-a o alfa 2-b)<sup>3</sup>.

## Recomendaciones de duración de tratamiento según subgrupos de población

### Pacientes que no han recibido tratamiento previamente, sin cirrosis.

El tratamiento se debe iniciar con la terapia triple, TEL + peginterferon alfa + ribavirina durante 12 semanas: Si el paciente tiene un ARN de VHC indetectable (definido en un punto de corte de 15UI/ml) en las semanas 4 y 12, la terapia se completará con terapia doble, PR, durante 12 semanas adicionales. La duración recomendada del tratamiento es 24 semanas.

Si el paciente tiene un ARN de VHC detectable en las semanas 4 o 12, la terapia se completará con terapia doble durante 36 semanas adicionales. La duración recomendada del tratamiento es 48 semanas.

### Pacientes que han fracasado al tratamiento previo.

• **Pacientes en recaída o recidiva**, definidos como carga viral indetectable al final del tratamiento previo (semana 48) pero detectable al final de la fase de seguimiento post-tratamiento, 24 semanas después.

El tratamiento se debe iniciar con la terapia triple telaprevir+peginterferon alfa+ribavirina durante 12 semanas:

Si el paciente tiene un ARN de VHC indetectable a las semanas 4 y 12, la terapia se completará con terapia doble, PR, durante 12 semanas adicionales. La duración recomendada del tratamiento es 24 semanas.

Si el paciente tiene un ARN de VHC detectable a las semanas 4 o 12, la terapia se completará con terapia doble durante 36 semanas adicionales. La duración recomendada del tratamiento es 48 semanas.

• **Pacientes tratados previamente con respuesta parcial**, definidos como aquellos que en un tratamiento previo tienen una reducción de la carga viral 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 carga viral indetectable.

El tratamiento se debe iniciar con la terapia triple durante 12 semanas, la terapia se completará con terapia doble durante 36 semanas adicionales. La duración recomendada del tratamiento es 48 semanas.

### • Pacientes cirróticos y aquellos con ausencia total de respuesta.

El tratamiento se debe iniciar con la terapia triple durante 12 semanas, seguido de terapia doble durante 36 semanas. La duración recomendada del tratamiento es 48 semanas, con independencia de que el ARN de VHC sea o no indetectable a las semanas 4 o 12.

## Pautas para la interrupción del tratamiento/ Reglas de parada:

Si el paciente tiene un ARN del VHC mayor de 1.000 UI/ml en la semana 4 o en la semana 12, suspender la pauta de los tres medicamentos.

Si el paciente tiene un ARN de VHC detectable confirmado en la semana 24 o 36, suspender todo el tratamiento.

## Dosis olvidadas

Si un paciente olvida una dosis y han transcurrido menos de 4 horas desde la última dosis, se recomienda al paciente tomar la dosis omitida con alimentos y lo antes posible. Si, en cambio, han transcurrido más de 4 horas se esperará a la siguiente toma.

## Reducción de la dosis

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; pero nunca se recomienda reducir la dosis de TEL. TEL no se debe administrar en ausencia de peginterferón alfa y ribavirina.

Si el tratamiento con TEL se tiene que interrumpir por reacciones adversas a la medicación o por una respuesta viral insuficiente, no se debe reiniciar más adelante.

En todos los estudios en fase III se ha estudiado el TEL en combinación con peginterferon alfa- 2a. Hay un estudio abierto en fase II en paciente naive, donde se utilizó junto a peginterferon alfa-2a y 2b, y las tasas de RVS resultaron comparables<sup>3</sup>.

## Poblaciones especiales

### Pacientes con insuficiencia renal / hepática

No es necesario ajustar la dosis de TEL en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos disponibles sobre su uso en pacientes en hemodiálisis.

TEL no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C, puntuación  $\geq 7$ ) o enfermedad hepática descompensada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con hepatitis C e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

### Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de TEL no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si responden de forma distinta a los más jóvenes.

### Población pediátrica

No se ha estudiado en menores de 18 años.

## EFICACIA CLINICA <sup>4-6</sup>

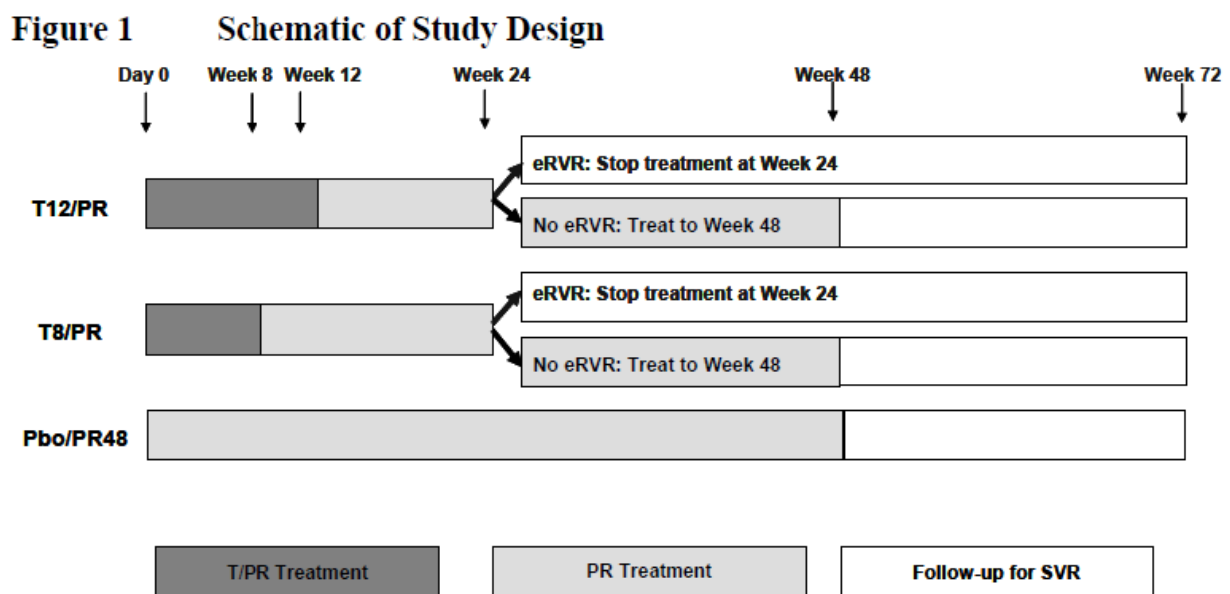
La eficacia de TEL en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1, se ha estudiado en 8 ensayos clínicos, en 3.594 pacientes: 5 estudios en pacientes naive y 3 en pacientes tratados previamente que no habían respondido al tratamiento.

Los estudios en fase III son el ADVANCE, ILLUMINATE y REALIZE. Las características de estos ensayos pivotaes y sus resultados se muestran en el anexo 1 al final de este informe.

### Ensayo en pacientes “naives”

El ensayo **ADVANCE** (VX07-950-108), es un estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado de superioridad frente al tratamiento convencional de la HCC en pacientes naive, de tres brazos paralelos: peginterferon alfa-2a más ribavirina (PR) durante 48 semanas; frente a TEL durante 8 o 12 semanas junto a PR hasta un total de 24- 48 semanas, en función de la respuesta virológica rápida extendida (eRVR), es decir, carga viral indetectable a la semana 4 y 12.

Figura 1. Diseño del estudio ADVANCE (informe EPAR página 50).



eRVR: extended rapid viral response (undetectable HCV RNA at Weeks 4 and 12); Pbo: placebo; PR: peginterferon alfa-2a (Pegasys<sup>®</sup>) and ribavirin (Copegus<sup>®</sup>); T: telaprevir.

La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes con RVS a las 24 semanas de la última dosis planeada; que resultó ser de 75% para el grupo T12PR, 69% para T8PR y 44% para el grupo placebo. Además de que ambos tratamientos con TEL fueron superiores al placebo ( $p < 0,001$ ), los pacientes que alcanzaron una eRVR (58%, 57% y el 8% respectivamente) acortaron su tratamiento de 48 a 24 semanas.

La respuesta en el grupo T12PR fue numéricamente superior al grupo T8PR, pero sin alcanzar la significación estadística. Después de la semana 12, el porcentaje de fracaso virológico fue mayor con la pauta de 8 semanas de TEL (10% vs 5%), dato que apoya el uso de TEL durante 12 semanas.

La suspensión del tratamiento fue más frecuente en el grupo del placebo. Si se considera el motivo, la suspensión por fracaso virológico fue más frecuente en el grupo placebo (33% vs 11%), mientras que la suspensión debida a efectos adversos fue ligeramente más frecuente con el TEL (10% vs 7%).

El porcentaje de RVS fue menor en el subtipo 1a respecto el subtipo 1b (71% vs 79% en el grupo T12PR); también en la raza negra, mayores de 45 años y en presencia de cirrosis y fibrosis en puente. Aun así, la superioridad del TEL frente a placebo fue independiente del subtipo viral, el grado de fibrosis, la carga viral basal, el sexo, edad o raza.

El ensayo **ILLUMINATE** es un estudio que evalúa la no inferioridad de la duración del PR de 24 semanas frente a 48 semanas, en pacientes naive con eRVR y tratamiento con 12 semanas de TEL.

De un total de 540 pacientes, el 72% de los pacientes presentaron RVR a la semana 4 y el 65% eRVR (CV indetectable a semana 4 y 12). Los 322 pacientes con eRVR fueron randomizados a recibir 24 o 48 semanas de tratamiento con PR. El objetivo principal fue evaluar la no inferioridad en el porcentaje de RVS entre ambos grupos. La diferencia en la RVS entre 24 vs 48 semanas fue del 4,5% (-2,1% a 11,1%); de forma que el límite inferior del intervalo de confianza cumplía el margen de no inferioridad (margen -10,5%).

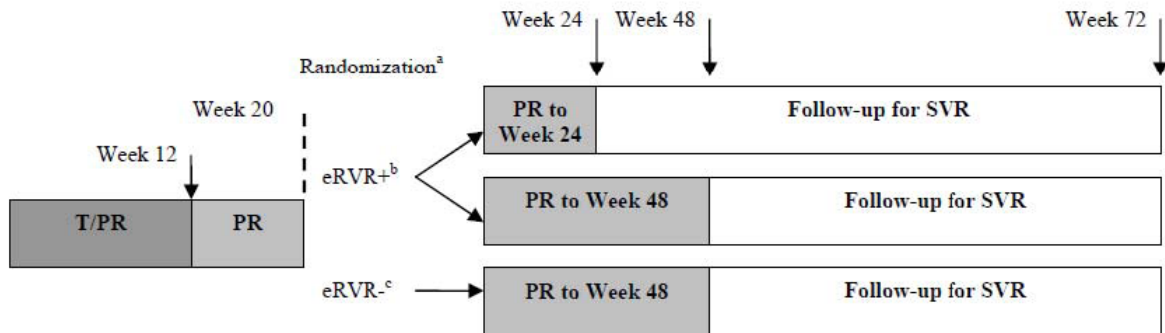


Figura 2. Diseño del estudio ILLUMINATE (informe EPAR página 59).

En este estudio se demostró la no inferioridad de la duración de 24 semanas en pacientes naive con eRVR. Como era de esperar hubo más efectos adversos y suspensiones relacionadas con el tratamiento en el grupo de 48 semanas (1% vs 12%). En cambio en el subgrupo de pacientes con cirrosis, con la limitación de que el número de pacientes es muy reducido, la diferencia en el porcentaje de RVS es favorable a la duración de 48 semanas (67% vs 92%), no encontrándose esta tendencia en el caso de pacientes con fibrosis en puente (95% vs 86%).

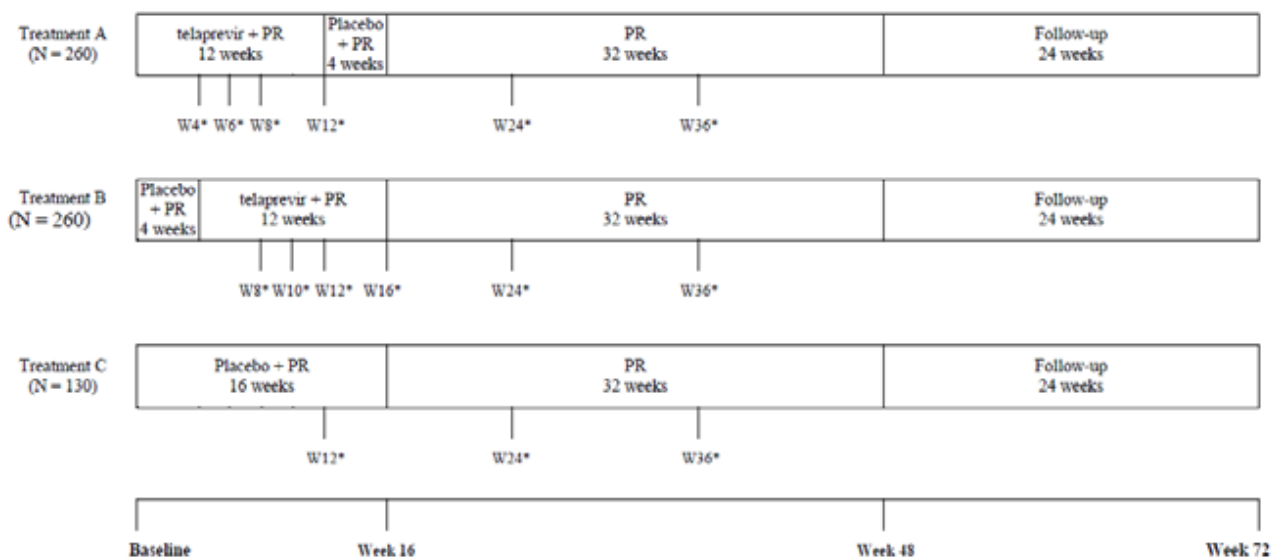
### Ensayo en pacientes pretratados

El estudio **REALIZE**, cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad de añadir el TEL a la terapia convencional con PR en pacientes no respondedores o respondedores parciales o con recaída en un tratamiento previo con PR. Los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con TEL más PR con o sin período de "lead-in" (inicio diferido o inmediato) o a un grupo PR control en una proporción 2:2:1.

VX-950-TDP24-C216

CONFIDENTIAL  
 Clinical Research Report

52



W: Week

PR: standard treatment, i.e., Peg-IFN-alfa-2a and RBV

N: planned number of subjects

\* Time points at which treatment and procedural modifications could be made based on virologic response assessments (see Table 1)

Figura3. Diseño estudio REALIZE (informe EPAR pág. 66)

En general, la proporción de pacientes con RVS fue significativamente superior en los dos grupos de TEL respecto al grupo control (65% vs 17%) y no se encontró diferencia significativa entre iniciar inmediatamente o de forma diferida (4 semanas después) el TEL. Los grupos con TEL también mostraron superioridad estadística en el porcentaje de pacientes con RVS en los tres tipos de respuesta previa: especialmente en el grupo de recaída, pero también en los respondedores parcial y no respondedor.

La probabilidad de fracaso virológico durante el tratamiento estuvo también relacionada con el tipo de respuesta previa, lo que indica la importancia de la actividad del peginterferon incluso en la triple terapia. De manera que el porcentaje de fracaso virológico durante el tratamiento, es del 1% aproximadamente en las recaídas, 18% en respuesta parcial y 51% en los no respondedores.

A pesar de la ventaja de añadir el TEL a PR, en determinados subgrupos de pacientes la RVS sigue siendo muy pobre, como es el caso de no respondedores con subtipo 1a (27%) y no respondedores con cirrosis (14%).

### **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<sup>7</sup> en marcha con TEL 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.

### **Genotipo IL28B y respuesta**

Tanto en el estudio ADVANCE como en el REALIZE, se evaluó de forma retrospectiva el genotipo IL28B y su relación con la respuesta al TEL. En ambos casos, aunque el porcentaje de RVS en el genotipo CC es superior respecto a otros genotipos CT y TT; la diferencia de la rama TEL frente al placebo resultó ser superior en cada genotipo.

En general, tanto en paciente naive como en el pretratado, el porcentaje de RVS fue superior en la rama de TEL respecto al placebo, independientemente del genotipo de IL28B.

### **Análisis por agencias u organismos de evaluación de tecnologías sanitarias<sup>10,11</sup>**

El NHS (Scottish Medicines Consortium) ha aceptado el empleo de TEL 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 TEL a la terapia estándar incrementa la proporción de pacientes con HCC que alcanzan RVS. Comentan el beneficio del tratamiento de 24 semanas en los pacientes no cirróticos con carga viral indetectable en la semana 4 y 12 en naives y recaídas y el aumento de reacciones adversas, en particular, las dermatológicas (El SPC ofrece asesoramiento a pacientes con erupciones cutáneas severas). Indican que la adherencia puede verse afectada porque hay que tomar dos comprimidos de TEL con alimentos tres veces al día, además del interferón alfa semanal y un máximo de siete cápsulas al día de ribavirina, divididas en dos tomas diarias. Señalan las limitaciones de extrapolar los datos, ya que en los estudios se excluyeron a los pacientes coinfectados con hepatitis B y VIH, pacientes que habían abusado de alcohol o drogas ilícitas en los últimos 2 años.

### **Conclusiones de eficacia clínica**

En general, la adición del TEL al tratamiento convencional PR supone un aumento significativo en la RVS en torno al 30% en el paciente naive y del 24- 60% en el pretratado.

El acortar la duración del tratamiento en el paciente naive con eRVR a 24 semanas demostró la no inferioridad en el estudio ILLUMINATE, con la excepción del grupo de cirrosis, donde se recomienda extender la duración a 48 semanas independientemente de la eRVR. Según la interpretación de la EMA, debido al alto porcentaje de RVS en pacientes con recaídas, también se podría acortar la duración de tratamiento a 24 semanas en recaídas en función de la eRVR.

### **SEGURIDAD**

El perfil de seguridad de TEL se basa en datos de ensayos clínicos de fase II y III (tanto controlados como no controlados) de 2.641 pacientes que recibieron tratamiento combinado de TEL con PR.

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAM) fue mayor en el grupo tratado con TEL, siendo las de mayor frecuencia anemia, exantema, prurito, náuseas y diarrea y dentro de las RAM graves las más frecuentes fueron anemia, exantema, trombocitopenia, linfopenia, prurito y náuseas.

En el estudio ADVANCE, el 99% (361/363) de los pacientes del grupo T12PR y el 98% (354/361) de los pacientes en el grupo PR experimentaron RAM. Los acontecimientos adversos graves fueron 9,1% (33/363)

y 6,6% (24/361) respectivamente. Los efectos secundarios más comunes experimentados por los pacientes del grupo T12PR comparado con el grupo PR fueron: fatiga, prurito, náuseas, cefalea, trastornos musculoesqueléticos, erupción, anemia, insomnio y diarrea, siendo las diferencias significativas para la anemia (37% vs 19%), erupción (37% vs 24%) y prurito (50% vs 36%).

No se permitió la utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis en ninguno de los tres estudios. En caso de anemia se disminuía la dosis de ribavirina.

La interrupción de todo tratamiento por RAM fue 9,9% (36/363) y 7,2% (26/361) respectivamente. La suspensión del TEL o placebo durante la fase de telaprevir/placebo debido a eventos adversos fue 11% (41/363) y 0,8% (3/361) respectivamente. Estas interrupciones se debieron a la erupción cutánea (6,6% vs 0,6%), anemia (3,6% vs 0) y prurito (0,6% vs 0).

En el estudio REALIZE, experimentaron RAM el 98% (260/266) y el 95% (126/132) de los pacientes del grupo T12PR8 y grupo control respectivamente. Los efectos secundarios más frecuentes en el grupo T12PR48 y en el control fueron: fatiga, prurito, cefalea, infecciones, erupción, náuseas, síndrome pseudogripal, anemia, insomnio, diarrea, fiebre, tos y astenia siendo las diferencias significativas para la erupción (37% vs 19%) y prurito (52% vs 27%).

Los acontecimientos adversos graves se presentaron en 12% (33/266) y el 5% (7/132) de los pacientes y se interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos en un 15% (39/266) y el 3% (4/132) de los pacientes, en el T12PR48 y control respectivamente. El porcentaje de pacientes en el grupo de TEL que interrumpió el tratamiento por erupción fue del 5% en comparación con ningún paciente en el control.

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

#### Exantema grave

En estudios de fase II y III controlados con placebo, se observó la aparición de exantema grave (principalmente eczematoso, pruriginoso y que afectaba a más del 50% de la superficie corporal) en el 4,8% de los pacientes que recibieron terapia triple telaprevir+peginterferón alfa+ribavirina, en comparación con el 0,4% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina.

Por exantema, interrumpieron TEL el 5,8% de los pacientes, la terapia triple el 2,6% de los pacientes y ninguno de los que recibieron solamente peginterferón y ribavirina.

En estudios de fase 2 y 3 controlados con placebo, el 0,4% de los pacientes tratados con TEL presentaron una sospecha de Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia (**Síndrome DRESS**) y menos del 0,1% de los pacientes presentaron **Síndrome de Stevens-Johnson**.

Todas estas reacciones se resolvieron al interrumpir el tratamiento.

#### Anemia

En ensayos clínicos de fase 2 y 3 controlados con placebo, la incidencia global y la gravedad de la anemia fueron mayores con el tratamiento combinado con TEL que solo con peginterferón alfa y ribavirina. Se observaron valores de hemoglobina < 10 g/dl y < 8,5 g/dl en el 34% y en el 8% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con TEL comparando con el 14% y el 2% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. Se notificó anemia (todos los grados) en el 32,1% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con TEL y en el 14,8% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. En los pacientes con anemia se redujeron las dosis de ribavirina. Las modificaciones de la dosis debidas a anemia/anemia hemolítica fueron del 21,6% en los pacientes tratados con TEL + PR comparado con el 9,4% en los pacientes tratados sólo con PR.

En general, no se permitieron medicamentos estimulantes de la eritropoyesis y solo se utilizaron en el 1% de los pacientes. Se realizaron transfusiones en el 2,5% de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con TEL y en el 0,7% de los pacientes que recibieron solamente peginterferón alfa y ribavirina. Las tasas de transfusión fueron del 4,6% y el 1,6%, respectivamente. El 1,9% de los pacientes interrumpieron el tratamiento combinado con TEL por anemia, en comparación con el 0,5% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina.

#### Signos y síntomas anorrectales

En los ensayos clínicos, el 0,8% de la población presentó síntomas anorrectales (hemorroides, molestias anorrectales, prurito anal y ardor rectal) de intensidad leve o moderada, en muy pocos casos obligaron a interrumpir el tratamiento y remitieron al finalizar el tratamiento con TEL.

#### Enfermedad tiroidea

Los niveles de TSH se deben medir antes y durante el tratamiento para ajustar el tratamiento hormonal sustitutorio ya que durante el tratamiento combinado con TEL puede haber un aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH).

#### Otros hallazgos de laboratorio

La adición de TEL a peginterferón alfa-2b y ribavirina se asoció con un aumento de ácido úrico, bilirrubina, colesterol total y creatinina en comparación con peginterferón alfa-2b y ribavirina.

#### Contenido en sodio

Contiene 2,3 mg de sodio por comprimido, lo que deben tener en cuenta los pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **Sobredosis**

En voluntarios sanos que tomaron dosis diarias de 5.625 mg durante 4 días, (sin efectos sintomáticos adversos) los acontecimientos adversos: náuseas, cefalea, diarrea, pérdida de apetito, disgeusia y vómitos se notificaron con mayor frecuencia que cuando se administraron 750 mg cada 8 horas.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de TEL. El tratamiento de la sobredosis consistirá en medidas complementarias generales, como la observación de las constantes vitales y la vigilancia del estado clínico del paciente. Si está indicado, se procederá a la eliminación del principio activo todavía no absorbido mediante emesis, lavado gástrico o la administración de carbón activado. Se desconoce si TEL es dializable por diálisis peritoneal o hemodiálisis

#### **Precauciones de empleo**

Exantema grave Se han descrito casos de exantema grave durante el tratamiento combinado con TEL el cual puede tardar varias semanas en desaparecer.

En el exantema leve (erupción cutánea localizada con una distribución limitada) y en el moderado (exantema difuso con afectación de  $\leq 50\%$  de la superficie corporal), se recomienda vigilar la progresión o los síntomas sistémicos hasta la resolución del exantema.

Si el exantema moderado progresa, se debe considerar la interrupción permanente de TEL y si no mejora en los 7 días siguientes a la interrupción de TEL, se debe interrumpir la ribavirina.

En presencia de exantema moderado que progresa a grave ( $\geq 50\%$  de la superficie corporal o que se asocia a síntomas sistémicos importantes), se debe interrumpir definitivamente el tratamiento con TEL.

En el exantema grave, se recomienda interrupción definitiva de TEL, y si en 7 días no hay mejoría se debe suspender secuencial o simultánea ribavirina y/o peginterferón alfa.

Se debe interrumpir todo el tratamiento si hay sospecha o diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme.

Si se retira el TEL del tratamiento por exantema, no se debe reanudar más adelante.

#### Anemia

Debido al riesgo de anemia, se recomienda realizar hemogramas (incluida la fórmula leucocitaria) antes del tratamiento y en las semanas de tratamiento 2, 4, 8 y 12 y posteriormente cuando esté clínicamente justificado.

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

#### Uso de peginterferón alfa 2a o 2b

Todos los estudios de fase III se realizaron con peginterferón alfa-2a. No hay datos del uso de TEL en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes previamente tratados y hay datos escasos en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo. En un estudio abierto<sup>3</sup>, de pacientes naive tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina (n= 80) o peginterferón alfa-2b más ribavirina (n= 81) en combinación con TEL, tuvieron tasas de RVS comparables. Sin embargo, los pacientes tratados con peginterferón alfa-2b experimentaron con más frecuencia un rebrote viral, y tuvieron menos posibilidades de cumplir los criterios establecidos para acortar la duración total del tratamiento.

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

Según los resultados de los ensayos clínicos, TEL 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TEL, 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.

#### Efectos proarrítmicos:

TEL se debe utilizar con precaución en pacientes con prolongación congénita del intervalo QT y cuando se asocie con medicamentos que prolongan el intervalo QT: antiarrítmicos de Clase Ic propafenona y flecainida, inhibidores del CYP3A, como eritromicina, claritromicina, telitromicina, posaconazol, voriconazol, ketoconazol, tacrolimus o salmeterol.

Los valores basales recomendados para iniciar el tratamiento combinado PR con TEL según ficha técnica:

- Hemoglobina:  $\geq 12$  g/dl (mujeres);  $\geq 13$  g/dl (varones)
- Recuento de plaquetas  $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- Recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Función tiroidea debidamente controlada (TSH)
- Aclaramiento de creatinina calculado  $\geq 50$  ml/min
- Potasio  $\geq 3,5$  mmol/l

#### **Interacciones**

TEL es sustrato de la CYP3A y de la gp-P. La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A como rifampicina, y anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital o carbamacepina) puede reducir las concentraciones séricas de TEL y la administración concomitante con fármacos que inhiben la CYP3A y la gp-P puede aumentar las concentraciones de TEL.

TEL es asimismo un inhibidor del CYP3A y de la gp-P. La administración concomitante con fármacos que se metabolizan por estas vías, pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas (ver contraindicaciones).

*Interacciones con antirretrovirales:* Efavirenz reduce las concentraciones plasmáticas de TEL, pero si TEL se administra a la dosis de 1.125 mg (3 comprimidos)/8h se consiguen concentraciones plasmáticas adecuadas de ambos fármacos. La administración de TEL reduce significativamente los niveles plasmáticos de darunavir, fosamprenavir y lopinavir potenciados y, a su vez, darunavir y fosamprenavir potenciados causan una disminución de los niveles plasmáticos de TEL que pueden comprometer su eficacia. No se producen alteraciones farmacocinéticas cuando se administran simultáneamente raltegravir y TEL o TEL y tenofovir o atazanavir potenciados.

Si TEL se administra a un paciente que requiere TAR, se podrá administrar, sin riesgo de interacciones significativas con TDF, 3TC, FTC, ATV/r, RAL o EFV, aunque en este último caso se debe aumentar la dosis de TEL. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre Sida respecto al tratamiento antirretrovirales adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012). (Poner la referencia en el apartado de bibliografía).

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

- No hay datos disponibles del efecto de TEL en la fertilidad humana.
  - TEL en combinación con PR está contraindicado en mujeres embarazadas.
- Cuando se usa TEL en combinación con PR, los pacientes tratados y sus parejas deben utilizar dos formas efectivas de métodos anticonceptivos.
- Se desaconseja su uso en la lactancia. TEL 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.

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

Se han notificado algunos casos de retinopatía asociados al uso de TEL, que se deben tener en cuenta. Ver también la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina.

**COSTE DEL TRATAMIENTO**

Comparación con la terapia de referencia PR según datos de EC ADVANCE y REALIZE.				
	<b>TEL + PR</b>	<b>Peginterferón alfa-2a + Ribavirina (PR)</b>		
Presentación comercial	E/168 Comprimidos	Pegasys 180 mg + ribavirina 200mg		
Precio unitario: PVL -7,5% + IVA 4% (€)	50,7 € /comprimido	159 €/jga Pegasys 180 mg 0,3 €/ caps ribavirina 200mg		
Posología*	6 comp/día TEL+ PR	180mcg/ sem + 1000mg-1200mg/día*		
Coste 12 semanas <b>TEL</b>	25.553 €			
Coste <b>24 sem. PR</b> 1000- 1200mg*		4.068- 4.118 €		
Coste <b>48 sem. PR</b> 1000- 1200mg*		8.136- 8.237 €		
Coste <b>TPR 24 sem.</b> 1000- 1200mg*	29.621- 29.671 €*†			
Coste <b>TPR 48 sem.</b> 1000- 1200mg*	33.689- 33.790 €*†			
<b>Coste eficacia incremental (CEI)</b>	<b>Diferencia de costes TPR- PR*</b>	<b>Diferencia de eficacia</b>	<b>NNT</b>	<b>CEI</b>
Naive 24 semanas (eRVR)	21.485 <sup>†</sup> €	<b>30,9%</b> (24,5- 37,7%)	3,2 (2,7- 4,2)	<b>69.611€</b> (56.935- 89.162)
Naive 48 semanas (no eRVR; cirróticos)	25.553 €	30,9% (24,5- 37,7%)	3,24 (2,7- 4,2)	<b>82.791€</b> (67.715- 106.044)
Pretratados 48 semanas	25.553 €			
Todos		<b>46,8%</b> (37- 57)	2,1 (1,8- 2,7)	<b>54.683 €</b> (44.973- 69.504)
Recaídas		<b>60,5%</b> (49- 72)	1,7 (1,4- 2)	<b>43.440 €</b> (35.774- 51.106)
Respondedores parciales		<b>44%</b> (25- 64)	2,3 (1,6- 4)	<b>58.772 €</b> (40.885- 102.212)
No respondedores		<b>25%</b> (12- 38)	4 (2,6- 8,3)	<b>102.212 €</b> (66.438- 212.090)

\* Dosis de ribavirina oral en función del peso; si <de 75 Kg, 1000 mg- si ≥ 75 Kg, 1200 mg

TPR: telaprevir+ peginterferon+ ribavirina.

† Costes TPR24semanas menos PR 48 semanas (dosis 1000 mg ribavirina).

## 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

Telaprevir es el segundo fármaco comercializado en España del grupo de fármacos conocidos como antivirales directos; es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC al igual que el boceprevir.

Telaprevir 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.

Pueden beneficiarse de un tratamiento corto (24 semanas) los pacientes naives y los pacientes con recaídas con respuesta viral rápida extendida (carga viral indetectable a las semanas 4 y 12). En el resto de los pacientes, además de los pacientes cirróticos y los no respondedores a tratamientos previos, la duración del tratamiento debería ser de 48 semanas.

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.

Con respecto al tratamiento estándar, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron especialmente las reacciones cutáneas (para las que se ha establecido un plan de manejo específico que minimiza el posible impacto en el éxito del tratamiento y en la calidad de vida del paciente), la anemia y los trastornos gastrointestinales.

La adición de telaprevir al tratamiento estándar supone un aumento importante en el coste del tratamiento antiviral. El coste-eficacia incremental respecto a la terapia convencional con PR, oscila entre los 43.000 € a 102.000 € por cada paciente más curado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica del Incivo®. EMA. Disponible en (acceso 03/10/2011): [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf)
2. European Public Assessment Report (EPAR) for Incivo®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Doc.Ref.: EMA/CHMP/475470/2011 Procedure No.: EMEA/H/C/002313. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Public\\_assessment\\_report/human/002313/WC500115532.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf)
3. Marcellin P, Forns X, Gooser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140: 459- 468.
4. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. ADVANCE Study Team. *N Engl J Med*. 2011; 364:2405-16.
5. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365: 1014-24.
6. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. REALIZE Study Team. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2417-28.
7. Sherman KE, Rockstroh JK, Dieterich DT, et al. Telaprevir Combination with Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Coinfected Patients: 24-Week Treatment Interim Analysis. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD 2011). San Francisco, November 4-8. 2011. Abstract LB-8.
8. SMC No. (743/11). NHS Scottish Medicines Consortium SMC No. (743/11) treatment-naïve. [http://www.scottishmedicines.org/files/advice/telaprevir\\_Incivo\\_Treatment\\_Naive\\_FINAL\\_Nov\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf)
9. NHS Scottish Medicines Consortium SMC No. (742/11) previously been treated [http://www.scottishmedicines.org/files/advice/telaprevir\\_Incivo\\_Treatment\\_Exp\\_FINAL\\_Nov\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf)
10. Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento: 03/10/2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Conditions\\_imposed\\_on\\_member\\_states\\_for\\_safe\\_and\\_effective\\_use/human/002313/WC500115531.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002313/WC500115531.pdf)
11. Clinical efficacy and safety: Anti-infectives for systemic use. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000401.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf2](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000401.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf2)
12. Telaprevir (Incivek) and Boceprevir (Victrelis) for Chronic Hepatitis C. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2011; 1369: 57.
13. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2429-2438.
14. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Formulary Drug Reviews. Boceprevir and Telaprevir. *Hosp Pharm*. 2011; 46: 779-796.
15. Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. *J Manag Care Pharm*. 2011; 17: 685-94.

---

*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 ADVANCE</b></p> <p>Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364: 2405-16.</p> <p>Código EMA: VX07-950-108 informe EPAR</p> <p>Financiado por: Vertex Pharmaceuticals y Tibotec</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), internacional, doble ciego, del TEL frente a placebo (PBO) en combinación con tto abierto de Peg-interferón alfa 2a + Ribavirina (PR).</p> <p>Estratificado en base a subtipo de genotipo (1a o 1b) y CV &lt; o ≥ 800.000 UI/ml.</p> <p>3 brazos paralelos: PR 48 semanas + PBO vs TEL 8 semanas+ PR vs TEL 12 semanas+ PR (PR 24- 48 semanas en función de eRVR en las ramas de TEL)</p> <p>Ensayo de Superioridad</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de añadir el TEL a la terapia estándar (PR) en pacientes naive con HCC con genotipo 1</p>	<p>1.095 pacientes aleatorizados. 1.088 recibieron al menos una dosis de la medicación (población ITT).</p> <p>58% hombres, 9% negros, mediana de edad 49 años, 23% pacientes con IMC&gt;30, 77% CV basal &gt; 800.000 UI/ml, 58% genotipo 1a y 41% 1b; 21% pacientes con cirrosis (6-7%) o fibrosis en puente.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> - Pacientes de 18- 70 años con G1 sin tto previo para la HCC - neutrofilos ≥1200/mm<sup>3</sup> -plaquetas ≥ 90,000 mm<sup>3</sup> -hemoglobina ≥ 12g/dl en mujeres y 13g/dl hombres</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> -Enfermedad hepática (cirrosis) descompensada -Coinfección por VIH o VHB</p>	<p>-Grupo 1 (PR): PBO oral c/8 h + PR durante 48 sem n= 361</p> <p>-Grupo 2 (T12PR): TEL 750 mg c/8h con comida 12 sem + PR n=363</p> <p>-Grupo 3 (T8PR): TEL 750 mg c/8h con comida 8 semanas + 4 semanas de PBO+ PR. n= 364</p> <p>Duración PR en grupo 2 y 3: 24- 48 semanas en función de eRVR.</p> <p>PEG2a 180 µg sc semanal + RBV 1.000- 1.200 mg en función del peso (&lt; o ≥ 75kg). Utilización de EPO no permitida.</p> <p><u>Reglas de parada:</u> Suspensión de TEL si CV &gt; 1.000 UI/ml en sem 4 (seguir con PR). Suspensión de todo el tto si descenso &lt; 2 log en CV en sem 12. Suspensión de todo el tto si CV detectable entre sem 24- 40.</p> <p><u>Flujo de pacientes:</u> De un total de 1.095 pac randomizados, 1.088 recibieron alguna dosis.</p> <p>95 pac (27%) del grupo T12PR, 104 pac (29%) del grupo T8PR y 159 pac (44%) del grupo PR suspendieron el tto. Considerando la suspensión por efecto adverso fue del 10%, 10%, 7% respectivamente.</p>	<p>Variable principal</p> <p>- % pacientes RVS (CV indetectable 24 semanas después de última dosis planeada) OR diferencia con PBO (IC95%); p</p> <p>Diferencia T12PR vs PR, IC95%, NNT</p> <p>Variables secundarias % pacientes con CV indetectable a sem 72, según respuesta en 4, 12 o final de tratamiento y 12 sem después de la última dosis</p> <p>- Recaídas: CV indetectable al final tto pero detectable en seguimiento</p> <p>-RVS si CV indetectable en sem 4</p> <p>- RVS si CV indetectable en sem 4 y 12 (eRVR)</p> <p>- RVS si CV detectable en sem 4</p> <p>- RVS si CV detectable en sem 4 o 12 (no eRVR)</p> <p><u>Seguridad</u></p>	<p><u>Eficacia</u></p> <p>Grupo PR: 43,8% <b>Grupo T12PR: 74,7%</b> OR: 3,95 (2,87- 5,45) p&lt; 0,0001 <b>Grupo T8PR: 68,7%</b> OR: 2,92 (2,14- 3,99) p&lt; 0,0001 Diferencia grupo 3 vs 2: -6% (IC95%: -12,5% a 0,6%) NS</p> <p>30,9% (24,1- 37,7%); NNT: 3,2 (2,7- 4,2)</p> <p>Grupo PR: 28%; <b>Grupo T12PR: 9%; Grupo T8PR: 9%</b></p> <p>Grupo PR: 94%; <b>Grupo T12PR: 84%; Grupo T8PR: 78%</b></p> <p>Grupo PR: 97%; <b>Grupo T12PR: 89%; Grupo T8PR: 83%</b></p> <p>Grupo PR: 39%; <b>Grupo T12PR: 56%; Grupo T8PR: 51%</b> Grupo PR: 39%; <b>Grupo T12PR: 54%; Grupo T8PR: 50%</b></p> <p><u>Seguridad:</u> 1 muertes grupo PR (y 3 en grupo TEL tras fin estudio)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PR N=361</th> <th>T8PR N=363</th> <th>T12PR N=364</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAM graves</td> <td>7%</td> <td>9%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>19%</td> <td>39%**</td> <td>37%*</td> </tr> <tr> <td>Stop por Anemia</td> <td>0</td> <td>4%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Rash cutáneo</td> <td>24%</td> <td>35%</td> <td>37%*</td> </tr> <tr> <td>Prurito</td> <td>36%</td> <td>45%</td> <td>50%*</td> </tr> <tr> <td>Stop por Rash</td> <td>1%</td> <td>7%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>nauseas</td> <td>31%</td> <td>40%</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>diarrea</td> <td>22%</td> <td>32%</td> <td>28%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p &lt;0,05; ** p&lt;0,001</p>		PR N=361	T8PR N=363	T12PR N=364	RAM graves	7%	9%	9%	Anemia	19%	39%**	37%*	Stop por Anemia	0	4%	2%	Rash cutáneo	24%	35%	37%*	Prurito	36%	45%	50%*	Stop por Rash	1%	7%	5%	nauseas	31%	40%	43%	diarrea	22%	32%	28%	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>
	PR N=361	T8PR N=363	T12PR N=364																																							
RAM graves	7%	9%	9%																																							
Anemia	19%	39%**	37%*																																							
Stop por Anemia	0	4%	2%																																							
Rash cutáneo	24%	35%	37%*																																							
Prurito	36%	45%	50%*																																							
Stop por Rash	1%	7%	5%																																							
nauseas	31%	40%	43%																																							
diarrea	22%	32%	28%																																							

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 ILLUMINATE</b></p> <p>Sherman KE, etl al. N Engl J Med 2011;365:1014-24.</p> <p>Código EMA: VX08- 950-111 informe EPAR</p> <p>Financiado por: Vertex Pharmaceuticals y Tibotec</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado (1:1), internacional, abierto, del TEL frente a placebo en combinación con PR.</p> <p>Doble ciego para el resultado de cv hasta la semana 24.</p> <p>Estratificado en base a subtipo de genotipo (1a o 1b) y raza blanca o no.</p> <p>Ensayo de No inferioridad (margen -10,5%)</p> <p><u>Objetivo:</u>                      Evaluar la no inferioridad de 24 o 48 semanas de tratamiento en pacientes con eRVR con TEL más PR</p>	<p>540 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco, 100 suspendieron el tratamiento en el periodo previo a la aleatorización.</p> <p>14% negros, 72% genotipo 1a; 28% pacientes con cirrosis o fibrosis en puente.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>                      - Pacientes de 18- 70 años con G1 sin tto previo para la HCC neutrofilos <math>\geq 1200/\text{mm}^3</math>.                      - plaquetas <math>\geq 90,000 \text{ mm}^3</math>                      - hemoglobina <math>\geq 12\text{g/dl}</math> en mujeres y 13 g/dl hombres</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>                      -Enfermedad hepática (cirrosis) descompensada y coinfección por VIH o VHB</p>	<p>Todos recibieron triple terapia con TEL 750mg/ 8h más PR durante 12 semanas; continuando con PR.</p> <p>Aleatorización entre semanas 20- 24 si</p> <p><u>Si eRVR</u> (CV indetectable en sem 4 y 12); n=322</p> <p>-Grupo 1: T12PR24: Stop en semana 24; n= 162</p> <p>-Grupo 2: T12PR48: Continuar PR hasta semana 48. n= 160</p> <p>- Grupo 3: <u>Si no eRVR</u>: Asignación no aleatoria a PR hasta 48 semanas. n= 118</p> <p>- Grupo 4: suspenden tto antes de semana 20. N= 100</p> <p>PEG2a 180 µG sc semanal                      RBV 1.000- 1.200 mg en función del peso (&lt; o <math>\geq 75\text{kg}</math>).</p> <p><u>Reglas de parada:</u>                      - Suspensión de TEL si CV &gt; 1.000 UI/ml en sem 4 (seguir con PR).                      - Suspensión de todo el tto si fracaso virológico en sem 12 (&lt;2logCV) o 24- 36 (CV indetectable)</p> <p><u>Seguimiento:</u> Todos los pacientes se siguieron durante 72 semanas</p> <p>-<u>Flujo de pacientes:</u> 540 reciben alguna dosis, 100 suspenden antes de aleatorización (12% fracaso virológico y 62% EA). Completan tto 99% en T12PR24 y 74% T12PR48; diferencia p&lt; 0,001.</p>	<p><b>Variable principal</b></p> <p>- % pac con RVS: CV indetectable 24 semanas después de última dosis planeada en población ITT</p> <p>- % pac con RVS cirrosis fibrosis en puente</p> <p><b>Variables secundarias</b></p> <p>- Evaluar la seguridad</p>	<p>- Grupo1 T12PR24: 92%                      - Grupo 2 T12PR48: 88%                      - Grupo 3: No eRVR: 64%                      - Grupo 4: suspenden tto antes de semana 20: 23%                      Diferencia T12PR24 vs T12PR48: <b>4,5% ( IC95%: -2 a 11)</b></p> <p><u>T12PR24 vs T12PR48</u>                      12 (66,7%) vs 11 (91,7%)                      19 (95%) vs 18 (85,7%)</p> <p><b>Seguridad:</b>                      1 muerte grupo T12PR24</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total N=540</th> <th>G1 N=162</th> <th>G2 N=160</th> <th>G3 N=118</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAM graves</td> <td>9%</td> <td>2%</td> <td>10%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Fatiga</td> <td>68%</td> <td>68%</td> <td>69%</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>39%</td> <td>42%</td> <td>41%</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Stop por anemia</td> <td>2%</td> <td>4%</td> <td>2%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Rash cutáneo</td> <td>37%</td> <td>37%</td> <td>39%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>Prurito</td> <td>51%</td> <td>59%</td> <td>52%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>Stop por Rash</td> <td>7%</td> <td>9%</td> <td>6%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>nausea</td> <td>47%</td> <td>44%</td> <td>48%</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>diarrea</td> <td>30%</td> <td>30%</td> <td>34%</td> <td>32%</td> </tr> </tbody> </table>		Total N=540	G1 N=162	G2 N=160	G3 N=118	RAM graves	9%	2%	10%	6%	Fatiga	68%	68%	69%	69%	Anemia	39%	42%	41%	32%	Stop por anemia	2%	4%	2%	2%	Rash cutáneo	37%	37%	39%	40%	Prurito	51%	59%	52%	47%	Stop por Rash	7%	9%	6%	8%	nausea	47%	44%	48%	52%	diarrea	30%	30%	34%	32%	<p>Aleatorización: 1                      Doble ciego: 0                      Pérdidas: 1                      Aleatorización apropiada: 1                      Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p>
	Total N=540	G1 N=162	G2 N=160	G3 N=118																																																				
RAM graves	9%	2%	10%	6%																																																				
Fatiga	68%	68%	69%	69%																																																				
Anemia	39%	42%	41%	32%																																																				
Stop por anemia	2%	4%	2%	2%																																																				
Rash cutáneo	37%	37%	39%	40%																																																				
Prurito	51%	59%	52%	47%																																																				
Stop por Rash	7%	9%	6%	8%																																																				
nausea	47%	44%	48%	52%																																																				
diarrea	30%	30%	34%	32%																																																				

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 REALIZE</b></p> <p>Zeuzem S et al. N Engl J Méd. 2011; 364:2417-28.</p> <p>Código EMA: VX- 950-TiDP24-C216 informe EPAR</p> <p>Financiado por: Vertex Pharmaceuticals y Tibotec.</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:2:1), internacional, doble ciego del TEL frente a placebo en combinación con PR</p> <p>Estratificado en base a CV &lt; o ≥ 800.000 UI/ml, tipo de respuesta previa (no respondedor, respondedor parcial y recaídas).</p> <p>Ensayo de Superioridad</p> <p><b>Objetivo:</b>                      Determinar si la adición de TEL a la terapia estándar (PR) podría mejorar las tasas de Respuesta Viral Sostenida (RVS), en pac con hepatitis C crónica por VHC con genotipo 1, que no lograron una RVS tras un tratamiento previo.</p> <p>Valorar el efecto del "lead-in".</p>	<p>663 pacientes randomizados. 662 recibieron al menos una dosis de la medicación (población ITT).</p> <p>69% hombres, 5% negros, mediana de edad de 51 años (intervalo: 21 a 70), 26% con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m2, 89% tenían valores de ARN-VHC basal &gt; 800,000 UI/m, 22% con fibrosis en puente y 26% con cirrosis, 54% genotipo 1a y 46% genotipo 1b.</p> <p>27,8% no respondedores, 18,7% respondedores parciales y 53,4% recaídas.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>                      -Pacientes de 18-70 años                      -Pacientes no respondedores o que han fracasado (respondedores parciales y recaídas) al tto previo para la HCC                      -Genotipo 1 del VHC                      -Cirrosis compensada                      -neutrofilos ≥1200/mm<sup>3</sup>                      -plaquetas ≥ 90,000 mm<sup>3</sup>                      -hemoglobina ≥ 12g/dl en mujeres y 13 g/dl hombres</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>                      -Enfermedad hepática descompensada                      -Enfermedad hepática por otras causas o cáncer activo.</p>	<p>Con o sin período "lead-in"</p> <p>Todos recibieron triple terapia con TEL 750mg/ 8h más PR durante 12 semanas; continuando con PR.</p> <p>PR: PEG2a 180 µg sc semanal + RBV 1.000- 1.200 mg en función del peso (&lt; o ≥ 75kg). Utilización de EPO no permitida.</p> <p>-Grupo 1 (PR48_control): PBO oral c/8h +PR durante 16 sem + PR durante 32 sem (total 48 sem) N= 132</p> <p>-Grupo 2 (T12PR48): TEL c/8 h +PR durante 12 sem seguido de PBO + PR 4 sem + PR 32 sem (total 48 sem) N= 266</p> <p>-Grupo 3 (lead-in T12PR48): PBO+ PR 4 sem+ TEL c/8h + PR durante 12 sem + PR durante 32 sem (total 48 sem). N= 264</p> <p><u>Reglas de parada:</u>                      - Suspensión de TEL si CV &gt; 100 UI/ml en sem 4, 6 y 8 (seguir con PR).                      - Suspensión de todo el tto si descenso &lt; 2 log en CV en sem 12 o 16 en caso "lead-in" o CV detectable en sem 24 o 36.</p> <p><u>Seguimiento:</u> Todos los pacientes se siguieron durante 72 semanas</p> <p><u>Flujo de pacientes:</u>                      833 pac seleccionados; 663 randomizados; 662 recibieron al menos una dosis (itt). Suspendieron el tto por falta de eficacia (reglas de parada): 67 (51%) en grupo PR48; 43 (16,2%) grupo T2PR48 y 35 (13,3%) grupo lead-in T2PR48. Suspendieron tto por efectos adversos: 8 (6%) en PR48, 42 (15,8%) en T2PR48 y 34 (12,9%) en grupo lead-in T2PR48. Completaron el tto: 50 (38%) grupo PR48; 166 (62%) grupo T2PR48 y 185 (70%) grupo lead-in T2PR48.</p>	<p>Variable principal</p> <p>- % pacientes RVS (CV indetectable 24 semanas después de última dosis planeada); [diferencia con PBO (IC95%)]; p; NNT</p> <p>- RVS según tipo de respuesta previa diferencia con PBO (IC95%); p</p> <p>Variables secundarias</p> <p>Valorar el efecto del periodo "lead- in" en RVS</p> <p>% pac con CV indetectable en sem 4 y 8</p> <p>% paciente con recaída</p> <p>Cambios de log RNA VHC respecto al basal</p>	<p>-Grupo 1 (PR48_control): (22) <b>16,7%</b></p> <p>-Grupo 2 (T12PR48): (171) <b>64,3%</b>; [ 46,8%(36,8- 56,7)]; p&gt;0,00; NNT: 2,14 (1,76- 2,72).</p> <p>-Grupo 3 (lead-in T12PR48): (175) <b>66,3%</b>; [49,8%(39,9- 59,7%)]; p&lt;0,001; NNT: 2,01(1,68- 2,51).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PR48 N=132</th> <th>T12PR48 N=266</th> <th>lead-in T12PR48N=264</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todos</td> <td>(22) <b>16,7%</b></td> <td>(171) <b>64,3%</b> 46,8% (37-57)*</td> <td>(175) <b>66,3%</b> 49,8% (40-60)*</td> </tr> <tr> <td>recaídas</td> <td>(16) 24%</td> <td>(121) 83% 60,5% (49-72)*</td> <td>(124) 88% 65% (54-76)*</td> </tr> <tr> <td>Respondedor parcial</td> <td>(4) 15%</td> <td>(29) 59% 44% (25-64)*</td> <td>(26) 54% 40% (20-60)*</td> </tr> <tr> <td>No respondedor</td> <td>(2) 5,4%</td> <td>(21) 29% 25% (12- 38)*</td> <td>(25) 33% 29% (16- 42)*</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>* p&lt;0,001</b></p> <p><b>Seguridad:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>G1 pcb N=132</th> <th>G2 N=266</th> <th>G3 N=264</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RAM graves</td> <td>5%</td> <td>12%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>15%</td> <td>30%*</td> <td>36%**</td> </tr> <tr> <td>Stop por Anemia</td> <td>0</td> <td>2%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Rash cutáneo</td> <td>19%</td> <td>37%*</td> <td>36%*</td> </tr> <tr> <td>Prurito</td> <td>27%</td> <td>52%**</td> <td>50%**</td> </tr> <tr> <td>Stop por Rash</td> <td>0</td> <td>5%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>nauseas</td> <td>23%</td> <td>35%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>diarrea</td> <td>14%</td> <td>25%</td> <td>26%</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>*p &lt;0,05; ** p&lt;0,001</b></p>		PR48 N=132	T12PR48 N=266	lead-in T12PR48N=264	Todos	(22) <b>16,7%</b>	(171) <b>64,3%</b> 46,8% (37-57)*	(175) <b>66,3%</b> 49,8% (40-60)*	recaídas	(16) 24%	(121) 83% 60,5% (49-72)*	(124) 88% 65% (54-76)*	Respondedor parcial	(4) 15%	(29) 59% 44% (25-64)*	(26) 54% 40% (20-60)*	No respondedor	(2) 5,4%	(21) 29% 25% (12- 38)*	(25) 33% 29% (16- 42)*		G1 pcb N=132	G2 N=266	G3 N=264	RAM graves	5%	12%	12%	Anemia	15%	30%*	36%**	Stop por Anemia	0	2%	3%	Rash cutáneo	19%	37%*	36%*	Prurito	27%	52%**	50%**	Stop por Rash	0	5%	4%	nauseas	23%	35%	33%	diarrea	14%	25%	26%	<p>Aleatorización: 1                      Doble ciego: 1                      Pérdidas: 1                      Aleatorización apropiada: 1                      Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>
	PR48 N=132	T12PR48 N=266	lead-in T12PR48N=264																																																											
Todos	(22) <b>16,7%</b>	(171) <b>64,3%</b> 46,8% (37-57)*	(175) <b>66,3%</b> 49,8% (40-60)*																																																											
recaídas	(16) 24%	(121) 83% 60,5% (49-72)*	(124) 88% 65% (54-76)*																																																											
Respondedor parcial	(4) 15%	(29) 59% 44% (25-64)*	(26) 54% 40% (20-60)*																																																											
No respondedor	(2) 5,4%	(21) 29% 25% (12- 38)*	(25) 33% 29% (16- 42)*																																																											
	G1 pcb N=132	G2 N=266	G3 N=264																																																											
RAM graves	5%	12%	12%																																																											
Anemia	15%	30%*	36%**																																																											
Stop por Anemia	0	2%	3%																																																											
Rash cutáneo	19%	37%*	36%*																																																											
Prurito	27%	52%**	50%**																																																											
Stop por Rash	0	5%	4%																																																											
nauseas	23%	35%	33%																																																											
diarrea	14%	25%	26%																																																											



eRVR: extended rapid virologic response\_ respuesta virológica rápida extendida (CV indetectable en semana 4 y 12); TEL: Telaprevir; PBO: placebo; tto: tratamiento; VHC: virus hepatitis C; HCC: hepatitis C crónica; G1: 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.