

SIMEPREVIR

Infección por el virus de la hepatitis C

(Informe para la CURMP)
Fecha: Septiembre 2014

Glosario:

CEMAI: Comisión de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto

ITT: intención de tratar

PegIFN: Interferón pegilado

PR: Interferón pegilado + Ribavirina

RBV: Ribavirina

RVR: Respuesta Viral Rápida

RVS: Respuesta Viral Sostenida

SMV: Simeprevir

SOF: Sofosbuvir

TGR: Terapia Guiada por Respuesta

VHC: Virus de la Hepatitis C

1. - IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Simeprevir

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos.

Autores:

M^a Carmen Rosado María y Francisco Javier Barbazán Vázquez.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias y Hospital de Cabueñes.

Revisores:

Comisión de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios del Principado de Asturias.

Tipo de informe: Original.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

2. - SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: realizado a instancia de la Subcomisión Técnica Asesora para el tratamiento de VHC del Principado de Asturias.

Petición a título: Subcomisión Técnica Asesora para el tratamiento de la Hepatitis C.

3. - AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Simeprevir

Nombre comercial: OLYSIO

Laboratorio: JANSSEN-CILAG INTERNACIONAL.

Grupo terapéutico. : ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA, INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Código ATC: J05AE14

Vía de administración: ORAL

Tipo de dispensación: DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

Información de registro: CENTRALIZADO DE LA EMA.

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Olysio el 14 de mayo de 2014.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA	Coste por unidad PVL + IVA
Cápsulas duras 150 mg	28	702583	342,54 €	340,46 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde las tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3%. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático. La recurrencia de la infección en el órgano trasplantado y un curso más agresivo y acelerado hacen que los resultados a medio plazo del trasplante hepático sean peores que los observados en cirrosis de otras etiologías.

El VHC se divide en 7 genotipos con numerosos subtipos, siendo el genotipo 1 (principalmente 1b) el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3. En España, el genotipo 4 es el tercero en frecuencia siendo el genotipo 2 el más infrecuente. El genotipo del VHC, si bien no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica (HCC), sí tiene un gran impacto en la respuesta al tratamiento.

En el momento actual, los tratamientos aprobados para la HCC son interferón pegilado (PEG), ribavirina (RBV), dos inhibidores de la proteasa NS3/4A, boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), activos sólo frente al genotipo 1 y Sofosbuvir (SOF), un inhibidor nucleósido de la polimerasa NS5B con actividad frente a todos los genotipos del VHC. La terapia triple con PEG/RBV y alguno de los inhibidores de proteasa están disponibles desde el año 2011 y presentan una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) que oscila entre el 30-80% en función de subtipo, el genotipo de la IL28B, la respuesta al tratamiento previo y la gravedad del daño hepático. Para el resto de los genotipos, el tratamiento consiste en la combinación de PEG/RBV durante 16-48 semanas. Las tasas de RVS oscilan entre el 30 y el 80%, siendo en los genotipos 2 y 3 en los que se consiguen mejores resultados. En pacientes naive con genotipo 1 y 4, las terapias basadas en la combinación de PEG + RBV con SOF incrementan de forma significativa las tasas de RVS.

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	Infección por el Virus de la Hepatitis C
Principales manifestaciones clínicas	Cirrosis hepática y hepatocarcinoma
Incidencia y prevalencia	Prevalencia en España: 1,6 – 2,6%
Evolución / Pronóstico	Evolución a cirrosis en un 7% a los 20 años y en un 20% a los 40 años, con una mortalidad del 1% y 4% respectivamente.
Grados de gravedad / Estadaje	Grado de Fibrosis: (F0-F4 o cirrosis) escala METAVIR.
Carga de la enfermedad	Indicación principal de trasplante hepático. Primera causa de enfermedad hepática terminal.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Tratamiento	Duración	Eficacia	Efectos adversos
Hasta el año 2011, terapia estándar con "biterapia"			
Interferón pegilado (PegIFN) α -2a o α -2b + Ribavirina (RBV)	24 semanas	80% RVS genotipo 2,3	Sints. constitucionales Neuropsiquiátricos Alt. hematológicas
	48 semanas	50% RVS genotipo 1,4	
Desde el año 2011, en pacientes con genotipo 1, "triple terapia" con Inhibidores de la Proteasa.			
Terapia estándar + Boceprevir o Telaprevir	48 semanas	59-73% vs. 23-50%.	Los mismos y además: Anemia grave. Reacciones cutáneas.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Simeprevir (Olysio®)	Telaprevir (Incivo®)	Boceprevir (Victrelis®)
Presentación	Cápsula 150 mg	Comprimidos 375 mg	Cápsulas 200 mg
Posología	150 mg/24 horas	1125 mg/12 horas durante 12 semanas	800 mg/8 horas durante 24-44 semanas en función de la carga viral
Efectos adversos	Nauseas, exantema, prurito, disnea, aumento bilirrubina y fotosensibilidad.	Anemia, exantema grave, prurito, nauseas, diarrea, trombocitopenia, linfopenia.	Anemia, nauseas, cefalea, disgeusia, neutropenia.
Conveniencia	1 cápsula / día	6 comprimidos / día	12 cápsulas / día

4. - AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Simeprevir es un inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A del VHC, que es esencial para la replicación del virus. En un análisis bioquímico, simeprevir inhibió la actividad proteolítica de las proteasas NS3/4A del VHC recombinante de genotipo 1a y 1b, con medianas de los valores de K_i de 0,5 nM y 1,4 nM, respectivamente.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA: (03/06/2014)

SIMEPREVIR está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos.

FDA: (diciembre 2013)

SIMEPREVIR está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Simeprevir es una cápsula de 150 mg una vez al día administrada por vía oral durante 12 semanas, con alimentos.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de simeprevir en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: Existen datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de simeprevir en pacientes de más de 65 años.

No hay datos de seguridad y eficacia de en los pacientes mayores de 75 años. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se han observado aumentos en la exposición de simeprevir en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). La exposición a simeprevir es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y no se ha establecido una recomendación de dosis para estos pacientes.

4.5 Farmacocinética.

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta media de simeprevir tras una sola dosis oral de 150 mg de simeprevir tras la ingesta de alimentos es del 62%. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se consiguen a las 4 ó 6 horas de la administración de la dosis.

Simeprevir se debe tomar con comida. El tipo de alimento no afecta a la exposición a simeprevir.

Distribución:

Simeprevir se une ampliamente a las proteínas del plasma (> 99,9%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1 glucoproteína ácida.

Biotransformación:

Simeprevir se metaboliza en el hígado. Experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que simeprevir sufre principalmente metabolismo oxidativo por el sistema CYP3A4 hepático. No se puede descartar la participación de CYP2C8 y CYP2C19.

Eliminación:

Simeprevir se elimina mediante excreción biliar. El aclaramiento renal tiene un papel insignificante en su eliminación.

5. - EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

La evaluación del perfil de eficacia de Simeprevir en combinación con PegIFN/RBV (PR) para el tratamiento del VHC crónico se basa en 12 estudios. Los resultados principales de eficacia se derivan de un estudio fase IIa (HPC2002), dos estudios fase IIb (C205, C206) y tres estudios fase III doble ciego, controlado con placebo (C208, C216 y HPC3007).

Se dispone del informe EPAR de la EMA (junio 2014), en el cual se describen dos ensayos pivotaes fase III en pacientes naive: C208 (QUEST-1) y C216 (QUEST-2).

Dos estudios en pacientes pretratados genotipo 1: HPC3007 (PROMISE) y C206 (ASPIRE).

En poblaciones especiales se dispone de los datos de los siguientes estudios:

- Pacientes genotipo 4 sin tratamiento previo y pretratados: HPC3011
- Pacientes co-infectados VIH/VHC: C212
- Régimen libre de Interferón: HPC2002 (COSMOS)

Se realizó búsqueda bibliográfica en la base de datos electrónica PubMed de artículos publicados. Se utilizó como término MESH “chronic hepatitis C” y simeprevir, limitando la búsqueda a ensayos clínicos. Se obtuvieron 4 artículos que cumplieron los criterios de selección establecidos.

El número de ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación es siete, y en todos ellos se compara el fármaco evaluado con placebo.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variables utilizadas	Descripción
VARIABLE PRINCIPAL	Respuesta Viral Sostenida (RVS12) Porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida en la semana 12 postratamiento.
VARIABLES SECUNDARIAS	Respuesta Viral Rápida (RVR) Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (RNA-VHC) en la semana 4 de tratamiento.
	Respuesta Viral Sostenida (RVS24) Porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida en la semana 24 postratamiento.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación se presentan los resultados de los ensayos clínicos, agrupados por los distintos subgrupos de pacientes en los que ha sido estudiado el fármaco.

Genotipo 1 en pacientes sin tratamiento previo

En el estudio C208 (QUEST-1) fueron incluidos un total de 394 pacientes (edad media=46 años) que no habían recibido con anterioridad tratamiento con PR, con infección activa VHC-genotipo 1, que presentaban enfermedad hepática compensada y no co-infectados con el virus de la hepatitis B o el VIH. La variable principal de medida fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban respuesta viral sostenida en la semana 12 de tratamiento (RVS₁₂).

En el análisis de los datos, por intención de tratar, simeprevir/PR demostró superioridad, estadísticamente significativa, frente a placebo/PR. En el brazo de SMV, el 80% de los pacientes alcanzaron RVS₁₂, frente al 50% en el brazo de placebo. Los datos a 24 semanas fueron concordantes (83% y 60% respectivamente).

Estos datos también se han alcanzado al proceder al análisis por subgrupos (sexo, polimorfismo IL28B, carga viral basal, etc.).

ENSAYO CLÍNICO C208 (QUEST-1):

Jacobson IM, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941).

Nº de pacientes: 394

Diseño: fase III, multicéntrico, aleatorizado de dos brazos, doble ciego, controlado con placebo.

Tratamiento:

- **grupo activo:** (264 pacientes) Simeprevir 150 mg/día, 12 semanas + PegIFN α-2a 180 mcg/semana + RBV 1000 -1200 mg/día durante 24 ó 48 semanas.
- **grupo control:** (130 pacientes) Placebo, 12 semanas + PegIFN α-2a 180 mcg/semana+ RBV 1000 – 1200 mg/día durante 24 ó 48 semanas.

Reglas de parada: ARN-VHC > 1.000 UI/mL en semana 4.

Criterios de inclusión: adultos con infección VHC genotipo 1 confirmado en el screening, naïve a tratamiento, con biopsia hepática en los tres años anteriores al screening que muestre infección crónica por VHC.

Criterios de exclusión: pacientes con descompensación hepática, enfermedad hepática no relacionada con VHC, co-infección VIH, virus hepatitis B o VHC genotipo distinto de 1, anomalidades de laboratorio relevantes, otras enfermedades activas, y embarazo o que planee estarlo.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	SIMEPREVIR (264 pac)	PLACEBO (130 pac)	RAR	(IC 95%)	P
<i>Resultado principal</i> Respuesta viral sostenida sem 12 (RVS₁₂)	210/264 (80%)	65/130 (50%)	30	(20.1 – 38.6)	<0.001
<i>Resultado secundario de interés</i> - Respuesta viral rápida (RVR)	202/254 (80%)	15/127 (12%)			
<i>Resultado secundario de interés</i> - Rebrote viral	21/234 (9%)	18/84 (21%)			
<i>Resultado secundario de interés</i> Cumplen criterios de Terapia guiada por la respuesta (TGR) - RVS₁₂ cumplen criterios - RVS₁₂ no cumplen criterios	224/264 (85%) 203/224 (91%) 6/28(21%)	N/A N/A N/A			

En el estudio C216 (QUEST-2) fueron reclutados 391 pacientes con una edad media de 47 años. En el análisis por intención de tratar, SMV junto con PR fue superior ($p < 0.001$) a placebo/PR. El 82% de los pacientes del brazo de SMV alcanzaron RVS₁₂ en comparación con el 50% en el brazo de placebo. Del mismo modo, los resultados obtenidos de RVS₂₄ (81,4% vs 45,9%) fueron igualmente consistentes

ENSAYO CLÍNICO C216 (QUEST-2)

Manns M. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2014; 384:414-26.

Nº de pacientes: 393

Diseño: fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Tratamiento:

- **grupo activo:** (257pacientes) Simeprevir 150 mg/día, 12 semanas + PegIFN α -2a 180 mcg/sem o PegIFN α -2b a 1,5 mcg/kg de peso + RBV 800-1.400 mg/día durante 24 ó 48 semanas.
- **grupo control:** (134 pacientes) Placebo, 12 semanas + PegIFN α -2a 180 mcg/sem + o PegIFN α -2b a 1,5 mcg/kg de peso RBV 800-1.400 mg/día durante 24 ó 48 semanas.

Reglas de parada: ARN-VHC > 1.000 UI/mL en semana 4.

Criterios de inclusión: adultos con infección VHC genotipo 1, con carga viral > 10.000 UI/mL ARN-VHC, sin tratamientos anteriores para VHC

Criterios de exclusión: pacientes con descompensación hepática, enfermedad hepática no relacionada con VHC, co-infección VIH, virus hepatitis B o VHC genotipo distinto de 1.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	SIMEPREVIR (257 pac)	PLACEBO (134 pac)	RAR	(IC 95%)	P
<i>Resultado principal</i> Respuesta viral sostenida sem 12 (RVS₁₂)	209/257 (82%)	67/134 (50%)	32%	(23.3 – 41.2)	<0.001
<i>Resultado secundario de interés</i> - Respuesta viral rápida (RVR)	202/255 (79%)	17/133 (13%)			
<i>Resultado secundario de interés</i> - Rebrote viral	30/236 (13%)	21/88 (24%)			
<i>Resultado secundario de interés</i> Cumplen criterios de Terapia guiada por la respuesta (TGR) - RVS₁₂ cumplen criterios - RVS₁₂ no cumplen criterios	235/257 (91%) 202/235 (86%) 5/16 (31%)	N/A N/A N/A			

Genotipo 1 en pacientes pretratados

El estudio HPC3007 (PROMISE) es un ensayo en fase 3, multicéntrico, aleatorizado (2:1), controlado con brazo placebo, doble ciego, en el que se evalúa la eficacia y seguridad de SMV a una dosis de 150 mg/día durante 12 semanas junto con interferón pegilado alfa 2a 180 µg subcutáneos/semana y RBV 1000-1200 mg/día durante 24 o 48 semanas en función de la respuesta al tratamiento.

Se incluyeron un total de 393 pacientes con una media de edad de 52 años. El polimorfismo Q80K se detectó al inicio en el 13.1% de los pacientes, todos menos uno, infectados con VHC genotipo 1a. De acuerdo a la escala METAVIR, la mayoría de los pacientes presentaban una puntuación F0-F2 (69.4%) y un 30.6% presentaban una puntuación F3-F4.

En cuanto a los resultados de eficacia, el análisis por intención de tratar mostró que SMV en combinación con PR fue superior (diferencia estadísticamente significativa) a placebo en combinación con PR. El 79.2% de los pacientes del brazo de SMV alcanzaron RVS₁₂ en comparación con el 36.8% en el brazo control. La tasa mostrada a semana 24 fue consistente (78,3% vs. 31,3%)

Los datos de eficacia de SMV fueron consistentes en todos los subgrupos analizados (escala Metavir, sexo, carga basal, polimorfismo IL28B).

ENSAYO CLÍNICO HPC3007 (PROMISE):

Forns X et al. Simeprevir with Peginterferon and Ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 2014; 146:1669-1679.

Nº de pacientes: 393

Diseño: fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo.

Tratamiento:

- **grupo activo:** (260 pacientes) Simeprevir 150 mg/día, 12 semanas + PegIFN α-2a 180 mcg/sem + RBV 1000 - 1200 mg/día durante 24 ó 48 semanas.
- **grupo control:** (133 pacientes) Placebo, 12 semanas + PegIFN α-2a 180 mcg/sem + RBV 1000 – 1200 mg/día durante 24 ó 48 semanas.

Reglas de parada: ARN-VHC > 1.000 UI/mL en semana 4.

Criterios de inclusión: adultos con infección VHC genotipo 1, con carga viral > 10.000 UI/mL ARN-VHC, que tuvieron recaída después de 24 semanas o más de terapia basada en IFN (carga viral ARN-VHC indetectable al final del tratamiento) o en los dos meses después del final del tratamiento con recaída documentada en un año después de la terapia.

Criterios de exclusión: pacientes con descompensación hepática, enfermedad hepática no relacionada con VHC, co-infección VIH, virus hepatitis B o VHC genotipo distinto de 1, anomalías de laboratorio, otras enfermedades activas, y embarazo o que planea estarlo.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	SIMEPREVIR (260 pac)	PLACEBO (133 pac)	RAR	(IC 95%)	P
Resultado principal Respuesta viral sostenida sem 12 (RVS₁₂)	206/260 (79,2%)	48/133 (36,1%)	43,8%	(34,6% - 53,0%)	<0,001
Resultado secundario de interés - Respuesta viral rápida (RVR) - RVS₁₂ si RVR	200/259 (77,2%) 173/200 (86,5%)	4/129 (3,1%)			
Resultado secundario de interés - RNA-VHC ≥ 25 UI/mL	12/260 (5%)				
Resultado secundario de interés Cumplen criterios de Terapia guiada por la respuesta (TGR) - RVS₁₂ si cumplen criterios - RVS₁₂ si NO cumplen criterios	241/260 (92,7%) 200/241 (83,0%) 6/15 (40,0%)	N/A N/A N/A			
Resultado secundario de interés Tasa recaída viral[†]	46/249 (18,5%)	45/93 (48,4%)			
Resultado secundario de interés Respuesta viral sostenida sem 24 (RVS₂₄)	78,3%	31,3%			
Resultado secundario de interés					

Polimorfismo Q80K - RVS ₁₂ si Q80K presente - RVS ₁₂ si Q80K ausente	14/30 (46,7%) 62/79 (78,5%)				
---	--------------------------------	--	--	--	--

^aEntre los pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento.

Estudio C206 (ASPIRE). Se trata de un estudio fase 2b multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de 7 brazos diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de SMV 100 ó 150 mg/día durante 12, 24 ó 48 semanas siempre en combinación con interferón pegilado alfa 2a 180 µg subcutáneo/semana y RBV 1000-1200 mg/día durante 48 semanas. 462 pacientes fueron reclutados, con una edad media de 50 años. Un 41% tenía VHC genotipo 1a y un 58% VHC genotipo 1b. El polimorfismo Q80K estaba presente al inicio en el 27% de los pacientes con genotipo 1a. Atendiendo a la escala METAVIR, un 63% de los pacientes tenían una puntuación F0-F1-F2, y un 37% una puntuación F3-F4. Un 40% eran pacientes en recidiva, el 35% eran respondedores parciales y un 25% respondedores nulos a un tratamiento previo basado en interferón. En total, independientemente de la duración de SMV recibida (12, 24 ó 48 semanas), 199 pacientes recibieron la dosis seleccionada de SMV (150 mg/día), de los cuales, 60 recibieron la pauta de SMV finalmente autorizada (150 mg/día durante 12 semanas). Los resultados obtenidos se muestra en la siguiente tabla.

ENSAYO CLÍNICO C206 (ASPIRE):							
Zeuzem S et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. Gastroenterology 2014; 146(2): 430-31.							
Nº de pacientes: 462							
Diseño: fase IIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.							
Tratamiento:							
<ul style="list-style-type: none"> - SMV 100 mg 12 sem + PR48: Simeprevir 100 mg/día + PegIFN α-2a + RBV (PR), 12 semanas seguido de Placebo + PR durante 36 semanas. - SMV 100 mg 24 sem + PR48 - SMV 100 mg 48 sem + PR48 - SMV 150 mg 12 sem + PR48 - SMV 150 mg 24 sem + PR48 - SMV 150 mg 48 sem + PR48 - Placebo 48 sem + PR48 							
Criterios de inclusión: adultos con infección VHC genotipo 1, con carga viral > 10.000 UI/mL ARN-VHC, que no hayan respondido a un ciclo previo de tratamiento estándar o que hayan recaído después mismo.							
Criterios de exclusión: pacientes con descompensación hepática, enfermedad hepática no relacionada con VHC, co-infección VIH, contraindicación para el tratamiento con PegIFN o RBV, otras enfermedades activas, y embarazo o que planea estarlo.							
Tipo de análisis: por intención de tratar.							
Resultados							
Variable evaluada en el estudio	SMV 100mg 12 sem + PR48 (66 pac)	SMV 100mg 24 sem + PR48 (65 pac)	SMV 100mg 48 sem + PR48 (66 pac)	SMV 150mg 12 sem + PR48 (66 pac)	SMV 150mg 24 sem + PR48 (68 pac)	SMV 150mg 48 sem + PR48 (65 pac)	Placebo 48 sem + PR48 (66 pac)
Resultado principal Respuesta viral sostenida sem 24 (RVS₂₄)	46/66 (69,7%)	43/65 (66,2%)	40/66 (60,6%)	44/66 (66,7%)	49/68 (72,1%)	52/65 (80,0%)	15/66 (22,7%)
Resultado secundario de interés RVS₂₄ por subgrupos							
- Respuesta nula previa	6/16 (37,5%)	9/16 (56,3%)	8/18 (44,4%)	9/17 (52,9%)	7/17 (41,2%)	10/17 (58,8%)	3/16 (18,8%)
- Respuesta parcial previa	16/23 (69,6%)	11/23 (47,8%)	12/22 (54,5%)	15/23 (65,2%)	18/24 (75,0%)	19/22 (86,4%)	2/23 (8,7%)
- Recaída previa	24/27 (88,9%)	23/26 (88,5%)	20/26 (76,9%)	20/26 (76,9%)	24/27 (88,9%)	23/26 (88,5%)	10/27 (37,0%)

Genotipo 4 en pacientes sin tratamiento previo y pretratados

Estudio HPC3011 (RESTORE). Es un estudio de fase 3, actualmente no finalizado, abierto, con un solo grupo en pacientes infectados por el genotipo 4 del VHC que no han sido tratados previamente o bien con fracaso a un tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina (incluidos los pacientes con recidiva previa y con respuesta parcial y nula previas).

Se incluyeron 107 pacientes con una media de edad de 49 años. Se analizaron los resultados por intención de tratar, obteniéndose que la tasa de RVS₁₂ global fue del 65% (70/107); las tasas de RVS₁₂ fueron del 83% (29/35) en el grupo de pacientes sin tratamiento previo, de un 86% para los pacientes con recidiva previa (19/22), del 60% (6/10) en aquellos pacientes con respuesta parcial y de un 40% (16/40) en respondedores nulos.

ENSAYO CLÍNICO HPC3011 (RESTORE):

Nº de pacientes: 107

Diseño: fase III, abierto, con un solo grupo, en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC no tratados previamente o con fracaso del tratamiento previo.

Tratamiento:

- **Pacientes naive o con recidiva previa:** SMV 150 mg/día + PegIFN α -2a + RBV (PR), 12 semanas, seguido de PR 12 o 36 semanas, según criterios RGT.
- **Pacientes no respondedores (respuesta parcial y nula):** SMV 150 mg/día + PegIFN α -2a + RBV (PR), 12 semanas, seguido de PR 36 semanas.

Criterios de inclusión: pacientes adultos, con enfermedad hepática compensada, con ARN-VHC > 10.000 UI/mL.

Criterios de exclusión: enfermedad hepática de etiología diferente a VHC, genotipo diferente a 4, coinfección por VHB o VIH.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>SIMEPREVIR 150 mg/día + PR 12 semanas seguido de PR 12 ó 36 semanas según RGT y respuesta previa (107 pac)</i>
<i>Resultado principal</i> Respuesta viral sostenida sem 12 (RVS₁₂)	70/107 (65%)
<i>Resultado secundario de interés</i> RVS₁₂ por subgrupos	
- Naive	29/35 (83%)
- Recaída previa	19/22 (86%)
- Respuesta parcial previa	6/10 (60%)
- Respuesta nula previa	16/40 (40%)

Poblaciones especiales: pacientes co-infectados VIH/VHC

Ensayo C212. Fase 3 abierto, multicéntrico, con un único brazo de pacientes con VIH-1 coinfectados con el genotipo 1 del VHC naive o con fracaso al tratamiento previo del VHC con peginterferón alfa y ribavirina (se incluyen pacientes con respuesta parcial, con recidiva previa o con respuesta nula).

Se reclutaron 106 pacientes (edad media=48 años).

A la hora del análisis por intención de tratar, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la RVS₁₂ fue de: el 79% de los pacientes que no habían sido tratados previamente, un 87% (13/15) de los pacientes con recidiva previa, el 70% (7/10) de los pacientes con respuesta parcial y el 57% (16/28) de aquellos pacientes con respuesta nula.

ENSAYO CLÍNICO C212:

Nº de pacientes: 106

Diseño: fase III, multicéntrico, abierto, un solo brazo en pacientes con VIH-1 coinfectados con el genotipo 1 del VHC naive o con fracaso del tratamiento previo.

Tratamiento:

- **Pacientes naive o con recidiva previa no cirróticos:** SMV 150 mg/día + PegIFN α -2a + RBV (PR), 12 semanas, seguido de 12 o 36 semanas de PR, según criterios RGT.
- **Pacientes sin respuesta previa (respuesta parcial y nula) y todos los cirróticos (F4 METAVIR):** SMV 150 mg/día + PegIFN α -2a + RBV (PR), 12 semanas, seguido de PR 36 semanas.

Criterios de inclusión: adultos con infección VHC genotipo 1, con carga viral > 10.000 UI/mL ARN-VHC, que tuvieron recaída después de 24 semanas o más de terapia basada en IFN (carga viral ARN-VHC indetectable al final del tratamiento) o en los dos meses después del final del tratamiento con recaída documentada en un año después de la terapia.

Criterios de exclusión: pacientes con descompensación hepática, enfermedad hepática no relacionada con VHC, co-infección VIH, virus hepatitis B o VHC genotipo distinto de 1, anomalías de laboratorio, otras enfermedades activas, y embarazo o que planea estarlo.

Pérdidas:

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	SIMEPREVIR 150 mg/día + PR 12 semanas seguido de PR 12 ó 36 semanas según RGT y respuesta previa (106 pac)
Resultado principal Respuesta viral sostenida sem 12 (RVS ₁₂)	78/106 (73,6%)
Resultado secundario de interés RVS ₁₂ por subgrupos	
- Naive	42/53 (79,2%)
- Recaída previa	13/15 (86,7%)
- Respuesta parcial previa	7/10 (70%)
- Respuesta nula previa	16/28 (57,1%)

Régimen libre de Interferón

Estudio HOC2002 (COSMOS). Estudio abierto y aleatorizado, fase 2, en el que se pretende conocer la eficacia y seguridad de 12 ó 24 semanas de tratamiento con SMV (150 mg una vez al día) combinado con SOF (400 mg una vez al día) con o sin RBV en pacientes que han sido infectados por el genotipo 1 del VHC y respondedores nulos a un tratamiento previo basado en interferón y que tenían una fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR (constituyendo la cohorte 1), o bien naive o con respuesta nula previa a un tratamiento previo basado en interferón, con fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR y enfermedad hepática compensada (la cohorte 2). Finalmente la cohorte 1 la integraron 80 pacientes con una media de edad de 54 años y la cohorte dos contó con 87 pacientes (edad media=57 años). El análisis se realizó por intención de tratar, los resultados se muestran en la siguiente tabla.

ESTUDIO HPC2002 (COSMOS):

Nº de pacientes: 106

Diseño: fase IIA, aleatorizado, abierto, en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC respondedores nulos a un tratamiento previo.

Tratamiento: SMV 150 mg/día + SOF 400 mg/día, con o sin RBV, 12 ó 24 semanas.

- **COHORTE 1:** F0-F2. Pacientes sin respuesta a tratamiento previo.
- **COHORTE 2:** F3-F4. Pacientes naive o sin respuesta al tratamiento previo.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	COHORTE 1 (80 pac)				COHORTE 2 (87 pac)			
	SOF + SMV + RBV 24 sem	SOF + SMV 24 sem	SOF + SMV + RBV 12 sem	SOF + SMV 24 sem	SOF + SMV + RBV 24 sem	SOF + SMV 24 sem	SOF + SMV + RBV 12 sem	SOF + SMV 12 sem
Resultado principal Respuesta viral sostenida sem 12 (RVS ₁₂)	79%	93%	96%	93%	93%	100%	93%	93%

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

QUEST-1: La asignación fue aleatoria. En ambos brazos abandona la misma proporción de pacientes (aproximadamente un 8%) y se informa de la causa de los mismos. Análisis por intención de tratar.

QUEST-2: Asignación aleatoria. Abandonos: 4.6% en brazo experimental y 12% en grupo placebo. Causa de los abandonos informada. Análisis por intención de tratar.

En el estudio HPC3007, la asignación fue aleatoria, siendo la tasa de discontinuaciones de 3,5% y 72,2% en el grupo de simeprevir/PR y placebo/PR, respectivamente. La razón principal fue alcanzar en la semana 4 la regla de parada para simeprevir o placebo en ambos brazos, con una mayor proporción de pacientes en el grupo placebo (69,9%) que discontinuaron en la semana 4. Las características basales y de la enfermedad fueron similares en ambos grupos.

En el estudio C206, aunque el número de pacientes fue limitado para cada uno de los brazos para cada subgrupo de pacientes con tratamiento previo, un número consistente de pacientes con respuesta parcial o nula habían sido tratados cuando se consideraron los datos globales de para ambos grupos de dosis de simeprevir.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Estudios QUEST-1 y QUEST-2: En el momento en que se realizó el diseño del estudio, el comparador estándar era la biterapia con interferón pegilado y ribavirina. Hasta el momento no se dispone de estudios comparativos con la mejor terapia actual (inhibidores de la proteasa, sofosbuvir...etc). Las pautas y duración de tratamiento son adecuadas. Existe una escasa representación de pacientes con fibrosis hepática avanzada según escala METAVIR (17.7% F3 y 12.3% F4 en QUEST-1 y 13.9% F3 y 8.4% F4 en el estudio QUEST-2).

El estudio C206 incluyó dos dosis diferentes (100 y 150 mg, una vez al día) y diferentes duraciones de tratamiento (PR fijo durante 48 semanas). Los resultados muestran que la diferencia en la SVR₂₄ entre cada dosis de simeprevir y la duración del tratamiento era estadísticamente significativa. Los datos de recaída viral, muestran que la mayor duración del tratamiento no está asociada con beneficios adicionales en términos de tasas SVR12, y por tanto, apoyan el régimen propuesto fijo (duración fija de 48 semanas siendo 12 semanas de triple terapia y 36 de PR).

En el estudio HPC3007, las tasas de RVS fueron también superiores en el comparador (79.2% vs. 36.8% para SVR₁₂ y 78.3% vs. 31.3% para SVR₂₄). Los datos en pacientes no respondedores generados en los estudios C206 y C212, en combinación con evidencia indirecta de un análisis realizado en pacientes naive con combinaciones de características basales desfavorables, se consideran adecuados para apoyar el uso de simeprevir en la población no respondedora previa.

En el estudio HPC3011 los datos demuestran que la eficacia en el genotipo 4 es similar a la observada en el genotipo 1 y apoyan el uso de Simeprevir en pacientes infectados con el genotipo 4. Está pendiente el informe final del estudio. Los datos internos sugieren que no hubo diferencias en el perfil de seguridad (a las 12 semanas) para Simeprevir en pacientes infectados por el VHC genotipo 4 cuando se comparó con el genotipo 1.

En el estudio C212, la eficacia de Simeprevir en pacientes coinfectados VIH/VHC es similar a la observada en pacientes mono infectados y apoyan el uso de Simeprevir en estos pacientes. Estos hallazgos de eficacia similar de un fármacos de acción directa en pacientes coinfectados y mono infectados se han observado en programas de desarrollo de otros fármacos de acción directa. Como el estudio está en marcha, es necesario que se presenten los datos finales.

El régimen y la duración óptima del tratamiento con Simeprevir libre de Interferón no se ha establecido, de acuerdo con la Ficha Técnica. La terapia con Simeprevir libre de interferón sólo se utilizará en los pacientes que no toleran o no son candidatos al tratamiento con interferón, y tienen una necesidad de tratamiento urgente.

C. Relevancia clínica de los resultados

Los resultados obtenidos tienen una magnitud relevante, ya que se obtiene una eficacia alrededor del 80%.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Presencia basal del Polimorfismo Q80K

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina se reduce sustancialmente en los pacientes infectados con hepatitis C genotipo 1a que presentan polimorfismo basal Q80K en NS3 en comparación con los pacientes con hepatitis C genotipo 1a sin polimorfismo Q80K en NS3.

Es altamente recomendable realizar el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a cuando se valore iniciar un tratamiento con Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Se debe considerar una terapia alternativa en los pacientes infectados con el VHC genotipo 1a con polimorfismo Q80K o en los casos donde el test no esté accesible.

Los datos disponibles son muy limitados para evaluar si la presencia del polimorfismo Q80K en pacientes con VHC genotipo 1a reduce la eficacia de simeprevir cuando se utiliza en combinación con otros antivirales de acción directa contra el VHC. Hasta que no se dispongan de datos confirmatorios, el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K debería ser considerado antes de iniciar Simeprevir en combinación con sofosbuvir en los pacientes infectados con VHC genotipo 1a.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C (EASL 2014)

Tras las aprobaciones por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de Sofosbuvir y Simeprevir, la EASL hizo públicas sus nuevas recomendaciones con el compromiso de actualizarlas con la mayor brevedad posible en la medida en que se aprueben nuevos fármacos en los próximos meses.

1. Diagnosis of acute and chronic hepatitis C

Recommendations

- Anti-HCV antibodies are the first line diagnostic test for HCV infection (**Recommendation A1**)
- In the case of suspected acute hepatitis C or in immunocompromised patients, HCV RNA testing should be part of the initial evaluation (**Recommendation A1**)
- If anti-HCV antibodies are detected, HCV RNA should be determined by a sensitive molecular method (**Recommendation A1**)
- Anti-HCV positive, HCV-RNA negative individuals should be retested for HCV RNA 3 months later to confirm true convalescence (**Recommendation A1**)

Las recomendaciones describen cada uno de los regímenes y establecen el nivel de evidencia para cada uno de ellos, recordando que la triple terapia con Telaprevir o Boceprevir continúa siendo aceptable en situaciones en las que no exista todavía acceso a los nuevos regímenes de tratamiento. También proporciona información respecto a la evaluación pre-tratamiento de los pacientes, las necesidades de monitorización y reglas de parada, tratamiento en trasplantados hepáticos, co-infectados por VHB.

Simeprevir aparece como segunda opción en los pacientes con genotipo 1.

Genotype 1, Option 2

Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients infected with HCV genotype 1 can be treated with a combination of weekly pegylated IFN-α, daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or \geq75 kg, respectively), and daily simeprevir (150 mg) (Recommendation A1) ▪ This combination is not recommended in patients infected with subtype 1a who have a detectable Q80K substitution in the NS3 protease sequence at baseline, as assessed by population sequencing (direct sequence analysis) (Recommendation A2) ▪ Simeprevir should be administered 12 weeks in combination with pegylated IFN-α and ribavirin. Pegylated IFN-α and ribavirin should then be administered alone for an additional 12 weeks (total treatment duration 24 weeks) in treatment-naïve and prior relapser patients, including cirrhotics, and for an additional 36 weeks (total treatment duration 48 weeks) in prior partial and null responders, including cirrhotics (Recommendation B1) ▪ HCV RNA levels should be monitored on treatment. Treatment should be stopped if HCV RNA level is \geq25 IU/ml at treatment week 4, week 12 or week 24 (Recommendation A2)

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana:

En el marco de la Comunidad Valenciana, con motivo de la **comercialización de simeprevir** a partir del 1 de agosto, las **recomendaciones clínicas en cuanto a utilización** de los expertos del Subcomité de Evaluación y Seguimiento de Telaprevir y Boceprevir adscrito a la DGFP, son las siguientes:

- En pacientes infectados con VHC **genotipo 1b**, en base a las tasas de curación observadas y al perfil de seguridad, se considera a simeprevir como una alternativa terapéutica de elección frente a los otros inhibidores de la proteasa, en pacientes candidatos al tratamiento con triple terapia basada en interferón pegilado + ribavirina.
- En pacientes infectados con VHC **genotipo 1a**, la consideración de simeprevir como una alternativa terapéutica frente a los otros inhibidores de la proteasa, está condicionada a la disponibilidad del test de detección de polimorfismo viral Q80K (*), y a que el virus no presente dicho polimorfismo. Por tanto, en aquellos pacientes infectados por VHC genotipo 1a con polimorfismo Q80K o desconocido, no se recomienda el uso de simeprevir.

(*) El laboratorio se hará cargo del coste de la determinación del test de Polimorfismo Q80K.

- En **pacientes pretratados con doble terapia**, simeprevir se considera una alternativa terapéutica. No se autoriza la utilización de simeprevir en pacientes que hayan sido tratados con triple terapia (telaprevir o boceprevir), por la posibilidad de resistencias cruzadas y la ausencia de datos.

- En pacientes con **genotipo 4**, simeprevir puede utilizarse en pacientes infectados por el VHC a diferencia de los otros inhibidores de la proteasa disponibles.
- En **pacientes VIH/VHC**, el uso de simeprevir + interferón pegilado + ribavirina presenta resultados similares en eficacia y seguridad a los obtenidos en pacientes mono infectados en los estudios específicos realizados. No obstante, se debe tener en cuenta los medicamentos antirretrovirales indicados en la ficha técnica con los que se puede administrar conjuntamente, debido a la existencia de interacciones significativas con algunos antirretrovirales metabolizados por la P450.
- En la actualidad simeprevir no requiere *lead in*, por lo que en los pacientes no respondedores se realizará en su caso el tratamiento con simeprevir + interferón pegilado + ribavirina y se aplicarán las reglas de parada de la ficha técnica.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health:

Esta agencia recomienda que simeprevir, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, se incluya en el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica genotipo 1 en adultos con enfermedad hepática compensada, si se cumplen los siguientes criterios clínicos y condiciones:

Criterios clínicos:

- nivel detectable de ARN-VHC en los últimos seis meses
- grado de fibrosis de F2, F3, o F4
- los pacientes con el polimorfismo NS3 Q80K no deberían ser tratados con simeprevir.

Condiciones:

- los pacientes deberían tener la prueba del polimorfismo NS3 Q80K
- los pacientes no hayan recibido un ciclo de completo tratamiento con boceprevir o telaprevir
- precio reducido: el coste de un ciclo de tratamiento con simeprevir no debería exceder el coste del fármaco de otros fármacos antivirales disponibles de acción directa.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se ha realizado la misma búsqueda que en el apartado de eficacia y se han revisado las mismas publicaciones.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En las tablas adjuntas se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Se recogen datos de los estudios QUEST-1 y QUEST-2.

Los efectos adversos más frecuentemente comunicados fueron sensación de fatiga y dolor de cabeza.

ENSAYO CLÍNICO C208 (QUEST-1):

Jacobson IM, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941).

Resultados de seguridad (en % de pacientes)

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Primeras 12 semanas		Tratamiento completo	
	Simeprevir 12 sem + PR (264 pac)	Placebo + PR (130 pac)	Simeprevir 12 sem + PR (264 pac)	Placebo + PR (130 pac)
Efectos adversos más frecuentes				
- Fatiga	40	38	42	41
- Dolor de cabeza	31	37	33	39

<i>Efectos adversos de interés clínico</i>				
- Rash	27	25	34	32
- Prurito	24	13	30	20
- Neutropenia	19	11	24	18
- Fotosensibilidad	3	<1	3	<1
- Anemia	16	11	20	21

Los efectos adversos más frecuentemente comunicados fueron: dolor de cabeza, fatiga y síntomas pseudogripales.

ENSAYO CLÍNICO C216 (QUEST-2):

Manns M. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:414-26.

Resultados de seguridad (en % de pacientes)

<i>Variable de seguridad evaluada en el estudio</i>	<i>Primeras 12 semanas</i>		<i>Tratamiento completo</i>	
	<i>Simeprevir 12 sem + PR (264 pac)</i>	<i>Placebo + PR (130 pac)</i>	<i>Simeprevir 12 sem + PR (264 pac)</i>	<i>Placebo + PR (130 pac)</i>
<i>Efectos adversos más frecuentes</i>				
- Dolor de cabeza	37	34	39	37
- Fatiga	35	39	37	42
- Sind. pseudogripal	26	25	26	26
<i>Efectos adversos de interés clínico</i>				
- Prurito	19	15	26	27
- Rash	24	11	27	20
- Fotosensibilidad	4	<1	4	<1
- Neutropenia	16	18	21	27
- Anemia	14	16	21	28

A continuación se describen los datos de seguridad encontrados en los estudios de pacientes previamente tratados.

ENSAYO CLÍNICO HPC3007 (PROMISE):

Forns X et al. Simeprevir with Peginterferon and Ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146:1669-1679.

Resultados de seguridad (en % de pacientes)

<i>Variable de seguridad evaluada en el estudio</i>	<i>Primeras 12 semanas</i>		<i>Tratamiento completo</i>	
	<i>Simeprevir 12 sem + PR (260 pac)</i>	<i>Placebo + PR (133 pac)</i>	<i>Simeprevir 12 sem + PR (260 pac)</i>	<i>Placebo + PR (133 pac)</i>
<i>Efectos adversos más frecuentes</i>				
- Fatiga	31,9	42,1	32,3	43,6
- Dolor de cabeza	31,9	36,1	33,1	36,1
- Sind. pseudogripal	29,6	20,3	30,0	20,3
<i>Efectos adversos de interés clínico</i>				
- Rash	18,5	14,3	23,1	22,6
- Prurito	23,5	16,5	27,7	27,8
- Neutropenia	14,6	16,5	17,7	21,8
- Fotosensibilidad	3,5	0	3,5	0
- Anemia	10,8	6,0	16,9	20,3

Durante las doce primeras semanas de tratamiento, los efectos adversos más frecuentes en el grupo de simeprevir/PR (> 25% de los pacientes) fueron dolor de cabeza, fatiga y síndrome pseudogripal.

Los porcentajes de rash, prurito, neutropenia y anemia fueron comparables entre ambos grupos de tratamiento.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Simeprevir (Olysio®)	Telaprevir (Incivo®)	Boceprevir (Victrelis®)
Precio unitario (PVL -7,5% +4%IVA) *	314,92 €	50,79 €	8,66 €
Posología	1 caps / 24 horas	3 comp / 12 horas	4 caps / 8 horas
Coste día	314,92 €	304,76 €	103,89 €
Coste tratamiento completo	Coste tratamiento completo de 12 semanas: 26.453 €	Coste tratamiento completo de 12 semanas: 25.600 €	Coste tratamiento completo de 24-44 semanas: 17.454-32.000€

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se han encontrado estudios farmacoeconómicos publicados en los cuales se compare el fármaco evaluado con placebo o con otros fármacos Inhibidores de la Proteasa.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Impacto económico anual

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia.

Simeprevir presenta una posología cómoda: 1 comprimido una vez al día tomado con alimentos. No requiere de condiciones especiales de conservación.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.

No aplica ya que no se dispone de datos de estudios que reflejen un impacto directo de la conveniencia en la efectividad y/o eficiencia del tratamiento

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

1. Simeprevir en combinación con PegIFN + RBV ha demostrado ser más eficaz que la biterapia en pacientes naive genotipo 1 y previamente tratados con biterapia.
2. El perfil de efectos adversos de Simeprevir es similar al de PegIFN + RBV.
3. La existencia de la regla de parada a las 4 semanas y la duración de tratamiento limitada a 24 semanas en pacientes con o sin cirrosis, naive o con recidiva suponen ventajas frente a los otros inhibidores de la proteasa.
4. Su eficacia en pacientes con genotipo 4 apoya la utilización de simeprevir en este grupo de pacientes.
5. En pacientes VIH/VHC, los resultados de eficacia y seguridad de simeprevir + interferón pegilado + ribavirina son similares a los obtenidos en pacientes mono infectados. Los pacientes no tratados previamente y con recidiva previa con cirrosis que están coinfectados con el VIH deben recibir 48 semanas de tratamiento.
6. No se recomienda la utilización de simeprevir en aquellos pacientes que han fracasado previamente a telaprevir o boceprevir, por la posibilidad de resistencias cruzadas.

B) Coste e Impacto presupuestario

El coste del tratamiento completo, es decir 12 semanas de duración es de 26.453 €.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Jimenez R et al. New drugs in the treatment of chronic hepatitis C. *Farm Hosp.* 2014 May 1;38(3):231-47.
2. Jacobson IM et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 Aug 2;384(9941):403-13.
3. Manns M et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 2;384(9941):414-26.
4. Zeuzem S et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):430-41.e6.
5. Fried MW et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013 Dec;58(6):1918-29.
6. Freeman AJ, Dore GJ. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34:809-16.
7. Gore GJ, Freeman AJ. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C?. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:423-30.

8. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir (TMC435) with peg-interferon a-2a/ribavirin for treatment of chronic VHC genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Nov 1-5, 2013, 2013b; Washington, DC
9. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, et al. Simeprevir (TMC435) plus peginterferon/ribavirin in patients co-infected with VHC genotype-1 and HIV-1: primary analysis of the C212 study. 14th European AIDs Conference (EACS 2013). Oct 16-19, 2013, 2013; Brussels.
10. Jacobson IM, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, et. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic VHC genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: The COSMOS study. Hepatology: Special Issue: The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2013. 2013;58(4):1379^a
11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014.
12. Ficha técnica de Simeprevir. Acceso en :
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
13. EPAR de Simeprevir. Acceso en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002777/WC500167870.pdf