

Comisión de Enfermedades Infecciosas y Política antibiótica

Hospital Universitario Son Espases

CUESTIONARIO DE SOLICITUD

H. Universitario Son Espases el 03 de septiembre de 2014

**SIMEPREVIR PARA EL TRATAMIENTO DE  
LA HEPATITIS CRÓNICA C POR  
GENOTIPOS 1 Y 4 EN PACIENTES  
COINFECTADOS CON VIH-1**



## SOLICITANTE

### Datos del solicitante

Nombre: Javier Murillas Angoiti

Servicio:MI/Infecciosas

Categoría profesional: FEA

Su petición es:

A título individual

xHa sido consensuada en el seno de su servicio con otros compañeros

Ha sido consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio

Indique si ha recibido ayuda externa en la elaboración de esta solicitud:

No

En caso de responder afirmativamente ¿En qué apartados recibió ayuda externa?  
Información, documentación.

### **Declaración de situaciones que podrían suponer un conflicto de intereses potencial:**

1. ¿El solicitante ha participado en algún ensayo clínico del fármaco solicitado?

NO.

2. ¿El solicitante mantiene algún tipo de relación personal, comercial o profesional con el laboratorio del fármaco solicitado?

NO.

3. ¿El solicitante interviene en algún proyecto de investigación financiado por el laboratorio del fármaco solicitado?

NO.

4. ¿Considera que existe alguna otra circunstancia que pueda modificar su juicio profesional?

NO.

Especifique en su caso los conceptos que haya señalado positivamente.

**Fecha de solicitud:**

**Firma:**

## A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

### EL MEDICAMENTO

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo.

**Nombre genérico:** simeprevir

**Nombre comercial:** Olysio

**Laboratorio:** Janssen

**Grupo terapéutico.** Antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa.

**Código ATC:** J05AE14

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** hospitalaria

### Posología, forma de preparación y administración.

Un comprimido al día día de 150 mg con comida. La cápsula se debe tragar entera. El tipo de comida no influye en la absorción.

No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve moderada, no se ha estudiado en insuficiencia renal grave con aclaramiento menor de 30 ml/min. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve moderada, la exposición a simeprevir es mayor en pacientes con insuficiencia hepática grave pero no se ha especificado una recomendación de ajuste de dosis.

### Farmacocinética.

Las propiedades farmacocinéticas de simeprevir se han evaluado en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos infectados por el VHC. La exposición plasmática de simeprevir (AUC) en pacientes infectados por el VHC fue alrededor de 2 a 3 veces superior a la observada en los voluntarios sanos.

La C<sub>max</sub> en plasma y el AUC de simeprevir fueron similares durante la administración conjunta de peginterferón alfa y ribavirina y la administración de simeprevir solo.

### 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%. Característicamente, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se consiguen a las 4 ó 6 horas de la administración de la dosis.

Los experimentos *in vitro* con células Caco-2 humanas indicaron que simeprevir es un sustrato de la Gp-P.

### *Efecto de los alimentos en la absorción*

En comparación con la toma sin alimentos, la administración de simeprevir con alimentos en

voluntarios sanos aumentaba el AUC al 61% tras un desayuno rico en grasas y calorías (928 kcal) y al 69% tras un desayuno con un contenido normal de calorías (533 kcal), y retardaba la absorción 1 y 1,5 horas, respectivamente. Simeprevir se debe tomar con comida (ver sección 4.2). 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. La unión a las

proteínas del plasma no se altera significativamente en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### **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. Los inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 aumentan significativamente la exposición plasmática a simeprevir y los inductores moderados o potentes de la CYP3A4 reducen significativamente la exposición plasmática a simeprevir.

### **Eliminación**

Simeprevir se elimina mediante excreción biliar. El aclaramiento renal tiene un papel insignificante en su eliminación. Tras una sola administración oral de 200 mg de <sup>14</sup>C-simeprevir a voluntarios sanos, se recuperaba en promedio el 91% de la radiactividad total en las heces. Menos del 1% de la dosis administrada se recuperaba en la orina. En las heces, simeprevir intacto representaba en promedio el 31% de la dosis administrada.

La semivida de eliminación terminal de simeprevir fue de 10 a 13 horas en voluntarios sanos y de 41 horas en pacientes infectados por el VHC que recibieron 200 mg de simeprevir.

## 2. ¿Está comercializado en España?

✓ SI.

Por favor, indique las presentaciones comerciales y los laboratorios que las comercializan. (En caso de medicamento extranjero indique en qué países está comercializado)

Cápsula dura de 150 mg  
Janssen

## 3. Indicación (indicaciones) para las que se solicita en nuestro hospital.

Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes adultos infectados por los genotipos 1 y 4 del virus de la hepatitis C (VHC), en combinación con otros medicamentos.

## 4. Indicaciones aprobadas oficialmente en España. <sup>1</sup>

Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes adultos infectados por los genotipos 1 y 4 del virus de la hepatitis C, en combinación con otros medicamentos.

---

<sup>1</sup> Las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento. En el caso de solicitar un medicamento extranjero, enuncie las indicaciones aprobadas en el país de origen.

5. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....

✓ ...Ambulatoriamente. El fármaco es de uso hospitalario

6. ¿Cree Vd. que algún otro servicio clínico, unidad funcional o especialidad médica podría estar interesada en el manejo de este fármaco?

Este fármaco será usado exclusivamente por los servicios de medicina interna y digestivo, puede que en el futuro pediatría.

## LA INDICACIÓN

7. Haga una breve descripción del problema clínico para el que se solicita el fármaco, (incidencia y prevalencia, estadiaje, evolución, subgrupos de tratamiento, supervivencia, calidad de vida, etc.).

En nuestro hospital se atiende alrededor de 800 pacientes coinfectados por VIH-1 y VHC, de los cuales aproximadamente la mitad son genotipo 1 y un 20% genotipo 4. En los nuevos casos de infección por VIH-1 la coinfección por VHC es mucho menos incidente.

La evolución de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectado es más rápida hacia la cirrosis y las complicaciones de la enfermedad hepática terminal que en los pacientes coinfectados. Hasta ahora el tratamiento basado en interferón pegilado y ribavirina era mal tolerado y poco eficaz, consiguiendo la curación en menos del 50% de los pacientes que se trataban. La reciente introducción de boceprevir y telaprevir consiguió mejorar las cifras de curación a expensas de empeorar la tolerancia al tratamiento. Además, las restricciones económicas impidieron su utilización en pacientes con fibrosis moderada, pudiendo utilizarse solo en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, escenario donde se consigue peores resultados y la tolerancia es peor. Aún con estos nuevos antivirales de acción directa, la duración de tratamiento era en la mayor parte de los casos de 48 semanas.

La introducción de simeprevir permitirá mejorar las tasas de curación del VHC sin empeorar la tolerancia y en muchos casos con tratamientos de solo 24 semanas.

8. ¿Con qué fármacos u otros tratamientos alternativos y con qué pautas se está tratando actualmente la indicación (o indicaciones) para la que se solicita el fármaco?

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	boceprevir	telaprevir
Presentación	comprimidos	comprimidos
Posología	4 comp cada 8 horas	3 comp cada 12 horas
Características	Tasas de RVS en	Tasas de RVS en genotipo 1

diferenciales	genotipo 1 alrededor del 60% globalmente, inferiores en pacientes cirróticos o con fracasos previos, no eficaz en genotipo 4. Interacciones con la mayoría de los antiretrovirales. Mayor incidencia de anemia durante el tratamiento.	alrededor de 70%, inferiores en pacientes cirróticos o con fracasos previos. No eficaz en genotipo 4. Interacciones con algunos antiretrovirales. Mayor incidencia de efectos adversos, especialmente cutáneos y hematológicos.
---------------	--	---

9. Describa según su criterio qué ventajas presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente aprobadas por la CFyT.

- ✓ Mayor eficacia
- ✓ Mayor seguridad, tolerancia
- ✓ Menor duración total de tratamiento.

#### EFICACIA

Como en la mayoría de los agentes con acción directa frente al VHC de segunda generación, este fármaco obtiene elevadas tasas de curación en la combinación con sofosbuvir, sin verse afectadas por los factores habituales de mal pronóstico: IL28 desfavorable, fibrosis avanzada, fracasos previos, y con una excelente tolerancia.

Los resultados de la combinación de simeprevir, peginterferón y ribavirina sin embargo, ofrecen resultados discretamente superiores a las opciones ahora disponibles con la ventaja de permitir tratamientos más cortos y una notable mejora en la tolerancia. Lamentablemente estos resultados son peores en pacientes con F4: 58%, en los pacientes con el polimorfismo Q80K (50%) y en los pacientes con IL28 TT 65%, lo que hace recomendable determinar el polimorfismo Q80K antes del tratamiento y valorar, en los pacientes en que se pueda, esperar a nuevas combinaciones en presencia de estos factores mala respuesta.

Curiosamente, la experiencia en coinfectados en el estudio C212 observó un menor impacto de estos factores de mal pronóstico (fibrosis avanzada, polimorfismo IL28B desfavorable y subtipos del genotipo 1) en la respuesta al tratamiento. Sin embargo la ficha técnica europea recomienda la prolongación a 48 semanas de los pacientes coinfectados con estadio IV, independientemente de la experiencia previa de tratamiento. Entre los pacientes no cirróticos naives y recidivantes de este ensayo, el 89% pudo realizar un tratamiento corto (guiado por respuesta: RNA VHC <25 UI/ml en semana 4 y 12)

## SEGURIDAD

Los datos de los ensayos clínicos revelan pocos efectos secundarios atribuibles al simeprevir, a destacar la fotosensibilidad, el rash y la hiperbilirrubinemia indirecta leve, fácilmente manejables, sin que se observen toxicodermias graves.

El perfil de seguridad en coinfectados, en el ensayo C212, es superponible al de monoinfectados. La aparición de efectos adversos grado 3-4 es similar en aquellos pacientes con o sin terapia antiretroviral. Fue más frecuente la presencia de efectos adversos 3-4 en la fase posterior al tratamiento con simeprevir: 63% grado I-II/33% grado III-IV, en las primeras 12 semanas frente a 51% EA grado I-II /46% EA grado III-IV.

## RESISTENCIAS

En más del 90% de los pacientes en fracaso durante el tratamiento con simeprevir se desarrollaron mutaciones de resistencia, siendo la más frecuente la R155K en el genotipo 1-a y la D168V en el genotipo 1-b.

En cinco de los 6 pacientes del COSMOS que tuvieron recidiva se encontró la mutación en la posición 155 de NS3.

Los pacientes en triple terapia con peginterferón y ribavirina presentan RNA del VHC >25 UI/ml en las semanas 4, 12 o 24 deben interrumpir el tratamiento.

## INTERACCIONES

Simeprevir presenta interacciones farmacocinéticas significativas con numerosos fármacos, entre ellos, antiretrovirales. Pueden usarse sin requerir ajuste de dosis con tenofovir, emtricitabina, lamivudina, abacavir, rilpivirina, raltegravir y maraviroc.



## B. EFICACIA Y SEGURIDAD

Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud y que considere de mayor calidad. Seleccione **sólo** aquellos que se hayan realizado en la indicación para la que Vd. solicita el medicamento. Por favor, rellene la tabla que figura más abajo. **Rellene una tabla para cada uno de los ensayos seleccionados.** Por favor, adjunte una fotocopia legible de cada uno de los trabajos.

<b>Tabla 1. Resultados de eficacia:</b>					
<b>Referencia: PR+ simeprevir versus placebo : QUEST-1 Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):403-13</b>					
-Nº de pacientes: 394 pacientes naïve -Diseño: Fase III aleatorizado doble ciego controlado con placebo -Tratamiento grupo activo: simeprevir 150 mg QD 12 semanas+PR 12-36 semanas según respuesta (TGR). -Tratamiento grupo control:placebo 12 semanas+PR 36 semanas. <b>-PR: peginterferon alfa 2-a+ribavirina ajustada a peso</b> -Criterios de inclusión: >18 años, VHC genotipo 1 + con RNA>10.000UI, -Criterios de exclusión: enfermedad hepática descompensada, VIH, VHB, VHC genotipo no 1. -Pérdidas: 21 en el grupo activo (9 pérdidas), 10 en el placebo (6 pérdidas) -Tipo de análisis:intención de tratar					
<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N (nº pac)**</b>	<b>Trat control N (nº pac)**</b>	<b>Diferencia</b>		
RVS 12 -RNA VHC<25 ui 12 semanas tras finalizar el tratamiento	210/264 (80%)	65/130 (50%)	29,3% IC95 (20,1-38,6)		
Pacientes que cumplen criterios de TGR: - RNA VHC<25 UI/ml semana 4 y 12	224/264 (85%)  RVS12 en TGR(+): 92%  RVS12 en TGR(-): 21%				
Fallo en tratamiento (RNA detectable al finalizar el tratamiento)	24/264 (9%)	44/130 (34%)	-24,9 (-33,6,-16,0)		
Recidivas	21/234 (9%)	18/84 (21%)	-12,5% (-22,1, -3)		
RVS VHC 1-a con Q80K	31/60	16/30	1,3% (-23,7-26,3)		
RVS F4	18/31	5/17	40,7% (29,5-		

			51,8)		
NNT 4: IC95 (2,5-4,8)					

<b>Referencia:</b> PR+simeprevir versus placebo QUEST-2 Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):414-26					
<p>-Nº de pacientes: 393 pacientes naive                  -Diseño: Fase III aleatorizado doble ciego controlado con placebo                  -Tratamiento grupo activo: simeprevir 150 mg QD 12 semanas+PR 12-36 semanas según respuesta (TGR).                  -Tratamiento grupo control:placebo 12 semanas+PR 36 semanas.  <b>-PR: peginterferon alfa +ribavirina ajustada a peso</b>  <b>En Europa se randomizó 1:1 a pegifn alfa 2-a o alfa 2-b</b>                  -Criterios de inclusión: &gt;18 años, VHC genotipo 1 + con RNA&gt;10.000UI,                  -Criterios de exclusión: enfermedad hepática descompensada, VIH, VHB, VHC genotipo no 1.                  -Pérdidas: 12 en el grupo activo (4 pérdidas), 17 en el placebo (6 pérdidas)                  -Tipo de análisis:intención de tratar</p>					
<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N (nº pac)**</b>	<b>Trat control N (nº pac)**</b>	<b>Diferencia</b>		
RVS 12 -RNA VHC<25 ui 12 semanas tras finalizar el tratamiento	209/257 (79%)	67/134 (50%)	32,2% (23,3-41,2)		
Pacientes que cumplen criterios de TGR: - RNA VHC<25 UI/ml semana 4 y 12	235 (91%) RVS12 en TGR(+): 86%  RVS12 en TGR(-): 31%				
Fallo en tratamiento (RNA detectable al finalizar el tratamiento)	18/257 (7%)	43/134 (32%)			
Recidivas	30/236 (13%)	21/88 (24%)			
Randomizados a peg alfa 2-a	<b>68/77 (88%)</b>	<b>28/45 (62%)</b>	<b>33,9 (21-46,8)</b>		
Randomizados a peg alfa 2-b	<b>62/80 (78%)</b>	<b>18/43 (42%)</b>	<b>46,1 (33,9-58,3)</b>		
Asignados a peg alfa 2-a	<b>79/100 (79%)</b>	<b>21/46 (46%)</b>	<b>41,4 (28,6-54,2)</b>		

<b>Referencia:</b> COSMOS Lancet. 2014 Jul 26				
<p>-Nº de pacientes: 168 pacientes naive y no respondedores                      -Diseño: Fase III aleatorizado abierto                      - Dos cohortes: cohorte 1 no respondedores F0-F2 y cohorte 2: no respondedores y naive F3-F4                      -Cuatro grupos de tratamiento: grupo 1 SOF-SIM-RBV 24, grupo 2: SOF-SIM 24, grupo 3: SOF-SIM-RBV 12, grupo 4 SOF-SIM12                      -Criterios de inclusión: &gt;18 años, VHC genotipo 1 + con RNA&gt;10.000UI, CI Cr &gt;60 ml/min                      -Criterios de exclusión: enfermedad hepática descompensada, VIH, VHB, VHC genotipo no 1.                      -Pérdidas: 5 discontinuaciones en cada cohorte, solo dos pérdidas en la cohorte 1.                      -Tipo de análisis: intención de tratar</p>				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Cohorte 1</b>	<b>Cohorte 2</b>		
RVS 12 -RNA VHC<25 ui 12 semanas tras finalizar el tratamiento	90% IC 95 (81-96)	94% IC95 ( 87-98)		
	<b>Grupo 1 Cohort1/Cohort 2</b>	<b>Grupo 2 Cohort1/Cohort 2</b>	<b>Grupo 3 Cohorte1/Cohort 2</b>	<b>Grupo 4 Cohort1/Cohort 2</b>
RVS 12 -RNA VHC<25 ui 12 semanas tras finalizar el tratamiento	79%/93%	93%/100%	96%/93%	90%/94%
	<i>Con RBV 12 semanas</i>	<i>Sin RBV 12 Semanas</i>	<i>Genotipo 1 a CON K80Q</i>	<i>Genotipo 1 a SIN K80Q -</i>

	<i>(pooled data)</i>	<i>(pooled data)</i>		
RVS 12 -RNA VHC<25 ui 12 semanas tras finalizar el tratamiento	<b>96%</b>	<b>94%</b>	<b>93%</b>	<b>97%</b>

**Referencia:** PR+simeprevir versus placebo en relapsers PROMISE. Gastroenterology. 2014 Jun;146(7):1669-79.

-Nº de pacientes: 394 pacientes relapsers.  
 -Diseño: Fase III aleatorizado doble ciego controlado con placebo.  
 - Grupo activo: PR+simeprevir 12 semanas seguido de PR 12 o 36 semanas (TGR); grupo control PR+placebo 12 semanas seguido de PR 36 semanas  
 -Criterios de inclusión: >18 años, VHC genotipo 1 + con RNA>10.000UI, con recidiva (RNA detectable tras alcanzar respuesta fin de tratamiento con peginterferón y ribavirina.  
 -Criterios de exclusión: enfermedad hepática descompensada, VIH, VHB, VHC genotipo no 1.  
 -Pérdidas:  
 -Tipo de análisis:intención de tratar.

**Resultados**

<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N (nº pac)**</b>	<b>Trat control N (nº pac)**</b>	<b>Diferencia</b>		
RVS 12 -RNA VHC<25 ui 12 semanas tras finalizar el tratamiento	79,2% 206/260	36,1% 48/133	43,8% (IC95 34,6-53)		
Pacientes que cumplen criterios de TGR: - RNA VHC<25 UI/ml semana 4 y 12	92,7%				
Fallo en tratamiento (RNA detectable al finalizar el tratamiento)	8 (3,1%)	36 (27,1%)			
Recidivas	46/249 (18,5%)	45/93 (48,4%)			

**Referencia:** ASPIRE, Gastroenterology 2014; 146:430-431

-Nº de pacientes: 462 pacientes pretratados (>12 semanas excluidas intolerancias como causa de fin)  
 -Diseño: Fase IIb, aleatorizado doble ciego controlado con placebo  
 - 7 brazos: 1 y 2 : 100 o 150 mg de simeprevir las 12 primeras semanas, 3 y 4 simeprevir 100 o 150 las primeras 24 semanas, 5 y 6 simeprevir las 48 semanas, 7 con placebo. Todos completan 48 semanas de peg riba.  
 -Criterios de inclusión: >18 años, VHC genotipo 1 + con RNA>10.000UI,  
 -Criterios de exclusión: enfermedad hepática descompensada, otra enfermedad hepática o infección/coinfección por genotipos distinto de 1)  
 -Pérdidas: 12 (2,6%)  
 -Tipo de análisis:intención de tratar

**Resultados**

	<b>SMV 100 12 sem</b>	<b>SMV 100 24 sem</b>	<b>SMV 100 48 sem</b>	<b>SMV 150 12 sem</b>	<b>SMV 150 24 sem</b>	<b>SMV 150 48 sem</b>	<b>placebo</b>
<i>RVS 24 -RNA VHC&lt;25 ui 24 semanas tras finalizar el tratamiento</i>	46/66 (69,7%)	43/65 (66,2%)	40/66 (60,6%)	44/66 (66,7%)	49/68 (72,1%)	52/65 (80%)	15/66 (22,7%)
<i>Respuesta previa:</i>							
<i>Null</i>	6/16 (37,5%)	9/16 (56,3%)	8/18 (44,4%)	9/17 (52,1%)	7/17 (41,2%)	10/17 (58,8%)	3/16 (18,8%)
<i>Parcial</i>	16/23 (69,6%)	11/23 (47,8%)	12/22 (54,5%)	15/23 (65,2%)	18/24 (75%)	19/22 (86,4%)	2/23 (8,7%)
<i>Relapser</i>	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%)
<i>Rash</i>	19,7%	21,5%	27,3%	25,8%	26,5%	38,5%	18,2%

<b>Referencia:</b> RESTORE, Moreno C, EASL abril 2014;abstract P1319					
-Nº de pacientes: 107 pacientes naive y pretratados (35 naive, 22 relapsers, 10 parcial, 22 null). F4 29% F3 14% -Diseño: Fase III abierto					
<b>Resultados</b>					
	<b>Todos</b>	<b>Naive</b>	<b>Relapsers</b>	<b>Parcial</b>	<b>null</b>
RVS 24 -RNA VHC<25 ui 24 semanas tras finalizar el tratamiento	65% (70/107)	83% (29/35)	86% 19/22	6/10	40% 16/40

<b>Referencia:</b> C121, Dieterich, CROI 2014;abstract 24					
-Nº de pacientes: 106 pacientes naive o pretratados -Diseño: Fase III abierto -Coinfectados/genotipo 1.					
<b>Resultados</b>					
	<b>Todos</b>	<b>Naive</b>	<b>Relapsers</b>	<b>Parcial</b>	<b>null</b>
RVS 24 -RNA VHC<25 ui 24 semanas tras finalizar el tratamiento	74% 78/106	79% 42/53	87% 13/15	7/10	57% 16/28

10. ¿Existen otros estudios que puedan aportar información de interés y no sean ensayos clínicos, pero que desee aportar por alguna razón?.

Evaluaciones previas por organismos independientes

**AEMyPS: aprobado 14/4/2014**

**EMA: aprobado 6/4/2014**

1. Hepatitis crónica C por genotipo 1-b y 1-a sin el polimorfismo Q80K y 4 en pacientes naive o tras recidivas a tratamientos previos, en combinación con peginterferón alfa 2<sup>a</sup> y ribavirina durante doce semanas, seguido de 12 semanas de peginterferón alfa 2<sup>a</sup> y ribavirina.
2. Hepatitis crónica C por genotipos 1-b y 1-a sin el polimorfismo Q80K y 4 en pacientes no respondedores (respuesta previa parcial o nula), en combinación con peginterferón alfa 2-a y ribavirina durante de 12 semanas seguido de 36 semanas de peginterferón alfa 2<sup>a</sup> y ribavirina.
3. Hepatitis crónica C por genotipos 1 y 4 independientemente de la historia de tratamiento en aquellos pacientes que no toleran o no son candidatos al interferón y necesitan tratamiento urgente, en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina durante 12 semanas.

**FDA: aprobado 22/11/2013**

1. En combinación con interferón pegilado alfa y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 con enfermedad hepática compensada incluyendo cirrosis. Con las siguientes consideraciones:

-No debe ser usado en monoterapia

-La eficacia está condicionada por factores virales y del huésped

-Se requiere screening del polimorfismo Q80K en los pacientes con genotipo 1-a y se aconseja un tratamiento alternativo en los portadores de este polimorfismo.

-La eficacia de simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que previamente han fracasado a un tratamiento previo que incluyera simeprevir u otro inhibidor de la proteasa.

Guías de práctica clínica en coinfectados

La Sociedad Americana de Infecciosas (IDSA) y la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) en sus guías conjuntas recomienda la utilización de simeprevir combinado con sofosbuvir como terapia preferente para el tratamiento de la hepatitis crónica C genotipo 1 en pacientes que no toleran el interferón y como terapia alternativa en aquellos pacientes que toleran interferón.

Estas guías recomiendan para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 4, como régimen alternativo en pacientes que toleran el interferón, el uso combinado de simeprevir con interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas seguido de otras 12 semanas de interferón pegilado y ribavirina.

La Sociedad Europea para el estudio de las enfermedades del Hígado (EASL) establece que las indicaciones son las mismas en monoinfectados que en coinfectados y recomienda como régimen alternativo para pacientes con infección por VHC genotipo 1, el uso de simeprevir en combinación con interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 semanas de interferón pegilado y ribavirina o en combinación con sofosbuvir durante 12 semanas, con o sin ribavirina.

En los pacientes infectados por VHC genotipo 4, la EASL recomienda como régimen alternativo el uso de simeprevir en combinación con interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 semanas de interferón pegilado y ribavirina

**AASLD AND IDSA** [C:\Users\S002884\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.IE5\46RUT16V\formulario5\\_4.doc](C:\Users\S002884\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.IE5\46RUT16V\formulario5_4.doc) **RECOMMENDATIONS FOR TESTING, MANAGING, AND TREATING HEPATITIS C,**

**GENOTIPO 1:**

1. En combinación con Sofosbuvir con o sin ribavirina 12 semanas. Régimen preferente en pacientes que no pueden recibir interferón.
2. En combinación con peginterferón y ribavirina durante las 12 primeras semanas de 24. Régimen alternativo en pacientes que pueden recibir IFN

**GENOTIPO 4**

1. En combinación con peginterferón y ribavirina durante las 12 primeras semanas de 24. Régimen alternativo en pacientes que pueden recibir IFN

**EASL GUIDELINES**

**GENOTIPO 1**

1. En combinación con peginterferón y ribavirina durante las 12 primeras semanas de 24. Régimen alternativo
2. En combinación con Sofosbuvir con o sin ribavirina 12 semanas. Régimen alternativo

**GENOTIPO 4**

1. En combinación con peginterferón y ribavirina durante las 12 primeras semanas de 24. Régimen alternativo.

## C. EFECTIVIDAD Y APLICABILIDAD

11. ¿Cree Ud. que las conclusiones de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro Hospital? <sup>2</sup>

- SI.  
 NO.

**-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:** los ensayos realizados en pacientes coinfectados, aunque en un número menor de pacientes, presentan resultados de eficacia y seguridad totalmente superponibles a los realizados en mono infectados.

**-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

En los ensayos iniciales con interferón pegilado y ribavirina en naive y en pretratados se diseñaron como randomizados doble ciego, con un número suficiente de pacientes, para poder identificar factores de riesgo de mala

---

<sup>3</sup> Es decir, ¿podría existir algún factor que condicionara la efectividad del tratamiento, como por ejemplo, no disponibilidad de pruebas diagnósticas o de medidas de soporte de los enfermos, características clínicas o sociales diferentes de nuestros enfermos respecto a los de los ensayos clínicos, efectos de la curva de aprendizaje, etc.?

---



respuesta (fibrosis avanzada, tipo de respuesta previa, presencia del polimorfismo Q80K).

Los ensayo clínicos con pautas libres de interferón, dada la elevada eficacia y el perfil de seguridad, se han realizado en pequeños grupos de pacientes, distribuidos de manera aleatoria pero abierta, recibiendo todos los grupos sofosbuvir y simeprevir, con o sin ribavirina. La elevada eficacia y el buen perfil de seguridad hacen innecesario, y probablemente contrario a la ética, la inclusión de un grupo placebo con el tratamiento estándar hasta ahoa.

12. ¿Existe, a su juicio, algún subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse especialmente del tratamiento solicitado?

Pacientes coinfectados por VHC genotipo 1b, 1 a sin el polimorfismo Q80K y genotipo 4 y VIH-1 controlados con tratamiento antirretroviral que no incluya inhibidores de la proteasa, efavirenz ni etravirina. Pueden recibir tenofovir, emtricitabina, abacavir, riplivirina y raltegravir.

13. ¿Cuál sería el lugar en terapéutica del fármaco solicitado, en caso de ser incluido en nuestro centro? <sup>3</sup>

Pacientes coinfectados por VIH-1 y VHC genotipo 1b, 1 a sin el polimorfismo Q80K y genotipo 4, con la siguiente prioridad:

**PACIENTES CON MUY ALTA PRIORIDAD SIN CONTRAINDICACIONES PARA IFN**

ESTADIO F3-F4 NO DESCOMPENSADOS  
CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL 2,3 CON AFECTACIÓN DE  
ÓRGANO DIANA/VASCULITIS  
PROTEINURIA/SÍNDROME NEFRÓTICO/GLOMERULONEFRITIS  
MEMBRANOPROLIFERATIVA

**PACIENTES CON ALTA PRIORIDAD SIN CONTRAINDICACIONES PARA IFN**

ESTADIO FIBROSIS 2  
COINFECCIÓN CON VHB  
OTRA ENFERMEDAD HEPÁTICA COEXISTENTE  
OTRAS MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE VHC: FATIGA  
DEBILITANTE, DIABETES MELLITUS, PORFIRIA CUTÁNEA TARDA,  
LIQUEN PLANO.

---

<sup>4</sup> Por ejemplo, línea de tratamiento propuesta, condiciones clínicas que deben reunir los candidatos, tratamiento de rescate, etc.

---

## E. EVALUACIÓN ECONÓMICA

14. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc. para el fármaco?. Por favor, reseñe la cita y aporte copia.

- Si.  
 No.

CITA BIBLIOGRÁFICA
1.

15. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique si Vd. cree que el nuevo fármaco:

- Reemplazará completamente al tratamiento actual.  
 Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)  
 Se añadirá al tratamiento actual para la inmensa mayoría de los pacientes.  
 Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes.

16. En caso de no realizarse una sustitución absoluta del tratamiento actual, o de introducir el nuevo tratamiento solo en determinados subgrupos de pacientes, ¿en qué proporción de pacientes estima que se utilizará el nuevo fármaco?.

17. Cuál es actualmente la prevalencia y la incidencia del problema clínico objeto de indicación de este fármaco en nuestro hospital.

18. Por favor, rellene la siguiente tabla<sup>4</sup>:

19. ¿La introducción del nuevo fármaco supondrá un cambio en la utilización de tratamientos concomitantes?. En caso afirmativo detallar la respuesta.

<sup>4</sup> Si es de uso crónico especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar coste por día; en caso de quimioterapia indique el coste por tratamiento completo, etc.

- ✓ Si, la introducción del simeprevir permitirá la reducción del tratamiento con interfeón pegilado y ribavirina a la mitad en la mayor parte de los casos.

20. ¿Cuáles serían las posibles repercusiones de la introducción del fármaco sobre la prescripción a pacientes no ingresados (Atención Primaria, Consultas Externas, etc.)?

No serían esperables

21. En el caso de que los hubiera, señale y desarrolle los ahorros que pudieran derivarse de la introducción del nuevo fármaco:

- ✓ En medicamentos para tratamiento de efectos secundarios, anemia, neutropenia, reacciones cutáneas, reacciones alérgicas, dislipemia, etc
- ✓ Menor número de visitas extra por toxicidad, interconsultas a psiquiatría, dermatología, visitas a urgencias.
- ✓ Menor número de visitas de seguimiento.
- ✓ Menores tasas de abandono de tratamiento por efectos adversos, mejorando la adherencia y evitando segundas líneas de tratamiento seguramente más costosas

## BIBLIOGRAFÍA

### FASE IIa

Estudio OPERA. Manns M, Reesink H, Berg T, et al. Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: A randomized trial. *Antivir Ther.* 2011;16(7):1021-1033.

### FASE IIb NAIVE

Estudio PILLAR: Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013;58(6): 1918–1929.

Estudio DRAGON: Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol.* 2014;49(1):138–147.

### FASE IIb PRETRATADOS

Estudio ASPIRE: Zeuzem S, Berg T, Gane E, 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): 430–441.

### FASE III JAPON

Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol.* Epub 2014 Apr 9.

Izumi N, Hayashi N, Kumada H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):941–953.

Suzuki F, Hayashi N, Goto S, Kumada H. Simeprevir with Peginterferon alpha-2b/Ribavirin for hepatitis C genotype 1 patients: the CONCERTO-4 study. *Kanzo*. 2014;54(suppl1):A157.

### **FASE III INTERNACIONAL**

Estudios QUEST-1, QUEST-2. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST-1 and 2 Phase III trials [abstract]. *Hepatology*. 2013;58(Suppl 1):756A.

Estudio PROMISE. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S3 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 Jun;146(7):1669-79.

Estudio COSMOS. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 Jul 26

D Dieterich, JK Rockstroh, C Orkin, et al. et al. Simeprevir (TMC435) plus PegIFN/ribavirin in HCV genotype-1/HIV-1 coinfection (Study C212). 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6, 2014. Abstract 24.



## Clasificación de las solicitudes

Las solicitudes se clasificarán según el procedimiento descrito en esta misma página y emitiendo una decisión según el cuadro de la página siguiente.

1. Una ausencia total de datos, o datos insuficientes en los apartados más importantes (preguntas 1,2,3,17 y/o Tabla apartado B) pueden considerarse excluyente, dado que implica la ausencia de algún requisito fundamental y prácticamente obliga a desestimar la solicitud, incluyéndose en la **Categoría A-1**. Si la solicitud se considera relevante, la comisión podrá requerirle más información o las modificaciones necesarias para garantizar que se cumplen los requisitos básicos y ser reevaluada.
2. Si la indicación para la que se solicita el fármaco es tratada de forma ambulatoria, el fármaco no es de Uso Hospitalario (pregunta 5) **y no es precisa su administración durante la hospitalización**, se clasificará como **Categoría A-2**
3. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detecta ausencia de ensayos clínicos, o ensayos con problemas metodológicos importantes, o ensayos sin resultados clínicamente relevantes, se clasifica en **Categoría B-1**.
4. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detectan ensayos clínicos de calidad en los que los que existen resultados clínicamente relevantes que informan de un peor perfil de eficacia/seguridad del nuevo fármaco frente a la alternativa actualmente existente en el hospital se clasifica en **Categoría B-2**.
5. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) no hay criterios para la elección entre el nuevo fármaco o las alternativas y tampoco existe diferencia en el perfil de coste efectividad, el nuevo fármaco puede considerarse equivalente terapéutico a las terapias ya existentes y se clasifica en **Categoría C**. Esta decisión puede venir motivada por dos situaciones:
  - ✓ Existen ensayos clínicos comparativos con la alternativa en los que los que se demuestra equivalencia terapéutica
  - ✓ O BIEN existen resultados clínicamente relevantes en ensayos paralelos de cada alternativa frente a un tercer comparador cuya metodología, población de estudio, variable de resultado y otras características relevantes son similares

Las condiciones de mercado y las implicaciones que pueda tener la inclusión o no de la nueva alternativa equivalente en la gestión del hospital conducirá, según los casos, a la **Categoría C-1** o **Categoría C-2**.

6. **Si los resultados de los ensayos clínicos** sobre eficacia, efectividad y seguridad presentan ventajas clínicas significativas frente a la alternativa terapéutica actualmente disponible en el hospital, O BIEN el perfil de coste efectividad es claramente favorable, se incluirá en la guía, retirando o no el fármaco alternativo

7. La clasificación en la **Categoría D**, o en la **Categoría E** dependerá de la necesidad de prevenir efectos adversos, garantizar que el manejo se realizará únicamente por los clínicos más expertos, de adecuar que sólo las subpoblaciones de pacientes para las que el medicamento ha sido ensayado sean tratadas con el mismo, **o cualquier otra circunstancia en la cual su uso es más eficiente**

Teniendo en cuenta los criterios anteriores, la Comisión de Farmacia y Terapéutica clasificará el fármaco en una de las siguientes categorías,

figurando explícitamente en el acta de la sesión correspondiente.

**A- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT por ausencia de algunos requisitos básicos.**

**A-1- NO SE INCLUYE EN LA GFT porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud**

**A-2- NO SE INCLUYE EN LA GFT por estar indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las unidades de día**

**B-1- NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital**

\$\$