



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR N° 60–SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SIMEPREVIR EN COMBINACIÓN CON
PEGINTERFERÓN ALFA Y RIBAVIRINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS C CRÓNICA, GENOTIPO 1A NEGATIVOS A
LA MUTACIÓN Q80K O GENOTIPO 1B, CON FIBROSIS SIGNIFICATIVA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Septiembre, 2016



IETSI

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI.
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Jessica Beltran Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD
5. María Cecilia Cabrera Cabrejos – Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.
6. Rossana Román Vargas – Médico Jefe del Servicio de Hígado del Departamento de Aparato Digestivo del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
7. Milagros Dávalos Moscol – Médico Jefe del Departamento del Aparato Digestivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CONFLICTO DE INTERÉS.

- La Dra. Rossana Román ha prestado servicios como consultora externa de los laboratorios Janssen y Roche, y ha dado charlas subvencionadas por Bristol & Myers
- La Dra. Milagros Dávalos Moscol en los últimos cinco años ha participado como miembro del comité asesor de Janssen, MSD y Bristol & Myers, además ha recibido subvención para asistir a congresos por parte de Janssen, Bristol, Roche, Gilead, Bayer, MSD y Roemmers y ha dado charlas a médicos subvencionadas por Bristol, MSD y Bayer.
- Los otros autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa. Dictamen Preliminar N° 060–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DAA	Antiviral de acción directa
EA	Eventos Adversos
EAS	Eventos Adversos Serios
EASL	European Association for the Study of Liver
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HNERN	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
HNGAI	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
HR	Hazard ratio
IFN	Interferón
IFN-PEG	Interferón pegilado
IC	Intervalo de confianza
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver
MA	Meta-Análisis
NCG	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NMA	Network Meta-analysis/ Meta-análisis en red
OMS	Organización Mundial de la Salud
RBV	Ribavirina

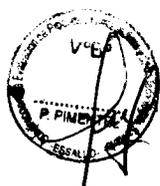


RS	Revisión Sistemática
RVS	Respuesta virológica sostenida
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRIP	Translating Research into Practice
VHC	Virus de la Hepatitis C



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN	8
A.	ANTECEDENTES	8
	PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO	8
	PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO CON PEGINTERFERÓN ALFA 2A + RIBAVIRINA (RESPUESTA NULA, PARCIAL O RECAÍDA)	9
B.	ASPECTOS GENERALES	12
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SIMEPREVIR	14
III.	METODOLOGÍA	15
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	15
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
IV.	RESULTADOS	17
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
	PACIENTES SIN TRATAMIENTO	19
	i. Guías Clínicas	19
	ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias	23
	iii. Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis	26
	iv. Ensayos clínicos	28
	PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO (RESPUESTA NULA, PARCIAL O RECAÍDA)	36
	i. Evaluación de tecnología sanitaria	36
	ii. Revisiones sistemáticas	37
	iii. Ensayos clínicos	38
V.	DISCUSIÓN	42
VI.	CONCLUSIONES	45
VII.	RECOMENDACIONES	47
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La hepatitis C crónica continúa siendo responsable de gran carga de enfermedad a nivel mundial. Anualmente, se registran 185 millones de casos a nivel global, de los cuales alrededor de 704,000 pacientes fallecen principalmente debido a las complicaciones de la infección crónica, que incluyen la cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Finalmente, los pacientes pueden llegar a presentar falla hepática o requerir de un trasplante hepático.
- En los últimos años, el tratamiento para la hepatitis C crónica ha evolucionado rápidamente. Inicialmente, el tratamiento recomendado era una combinación de peginterferón/ ribavirina. Posteriormente, se introdujeron nuevas drogas como los antivirales de acción directa, que son más eficaces, con menor frecuencia de eventos adversos serios, con esquemas de menor duración y más tolerables, en comparación con esquemas que contienen interferón y ribavirina. Sin embargo, el acceso al tratamiento con antivirales de acción directa se ve limitado por su alto costo. Además, la decisión terapéutica es compleja, pues la elección del tratamiento debe considerar el genotipo del VHC, el estadio de daño hepático y el historial de tratamiento recibido por el paciente.
- La efectividad del tratamiento se mide en la respuesta virológica sostenida (RVS), es decir, una carga viral no detectable a las 12 a 24 semanas después de haber completado la última dosis del tratamiento. Con la terapia combinada con peginterferón más ribavirina se conseguía una RVS del 40-50% de los casos en los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC. En los últimos años, con la introducción de los antivirales de acción directa, se alcanzó mayor efectividad (>90%), esquemas de tratamiento de menor duración, con mejor tolerabilidad y con menor frecuencia de eventos adversos. Sin embargo, el acceso a estos nuevos esquemas se ve limitado por su alto costo, y porque requiere de pruebas previas al tratamiento para evaluar el genotipo del VHC, la presencia de mutaciones, cirrosis e historia de tratamiento previo.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la seguridad y eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón/ ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica, genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa, sin tratamiento previo y en pacientes no respondedores a tratamiento previo (nulo, parcial o recaída) a terapia dual (peginterferón alfa 2a + ribavirina), con fibrosis significativa.
- Existe evidencia suficiente para recomendar simeprevir en combinación con peginterferón/ ribavirina como una alternativa de tratamiento más eficaz e igual de segura que peginterferón/ ribavirina en el manejo de pacientes crónicos infectados con genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa, con o sin tratamiento previo.



- Es importante identificar la presencia de polimorfismos como el Q80K en el genotipo 1a que se presenta en 5% a 47% de los casos dependiendo de la región, pues puede disminuir la eficacia del simeprevir de manera significativa. En ese sentido, de acuerdo con las recomendaciones de prescripción del fabricante, se debe considerar una alternativa terapéutica distinta en pacientes infectados con el genotipo 1a con el polimorfismo Q80K o en los casos donde la prueba de polimorfismo no es accesible.
- La alternativa de simeprevir en combinación con peginterferón/ribavirina no es inferior a telaprevir/peginterferón/ribavirina en términos de eficacia. En cuanto a la seguridad, simeprevir ha mostrado menor frecuencia y severidad de eventos adversos en comparación con telaprevir.
- El tratamiento para la infección crónica por VHC seguirá evolucionando rápidamente, y los futuros esquemas recomendados incluirán solo combinaciones de antivirales de acción directa, que han probado ser más eficaces. Por ello, y tomando en cuenta los medicamentos aprobados por DIGEMID a la fecha, es de prever que en nuestro contexto, el uso de simeprevir se dará dentro de dichos esquemas. Los nuevos esquemas, que contengan simeprevir en combinación con otros antivirales de acción directa no corresponden a la evaluación de este dictamen.
- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento en el manejo de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, genotipo 1b, con fibrosis significativa, con o sin tratamiento previo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

Este informe expone la evaluación de la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad del uso de simeprevir en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, genotipo 1b o genotipo 1a negativos a la mutación Q80K, con fibrosis significativa, tanto en pacientes con tratamiento previo con peginterferón alfa 2a + ribavirina (IFN-PEG/RBV) o sin tratamiento previo.

PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO

Esta evaluación se ha realizado a solicitud de la Dra. Rossana Román Vargas, médico gastroenterólogo de la Red Rebagliati, quien según lo estipulado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1), envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación- IETSI, a través de su Comité Farmacoterapéutico, la solicitud de uso de simeprevir en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, proponiendo la siguiente pregunta PICO:

P	Población: Pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis C crónica con estadio de fibrosis \geq F2 (METAVIR) con riesgo potencial de evolución a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, y menor posibilidad de respuesta a la terapia existente en petitorio farmacológico.
I	Intervención: Simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/A4 del virus de la hepatitis C. La dosis recomendada es 150mg al día (1 tab al día), vía oral con alimentos durante 12 semanas. La duración de terapia triple (Simeprevir/IFN-PEG/RBV) es de 12 semanas, seguido de terapia doble (IFN-PEG/RBV) hasta las 24 semanas de tratamiento.
C	Comparador: La respuesta al tratamiento con terapia de IFN-PEG/RBV (terapia incluida en el petitorio) en pacientes con estadio de fibrosis F3 y F4 es de 26% y 29%, respectivamente. Cuando se compara con la terapia triple de simeprevir + IFN-PEG/RBV, la respuesta al tratamiento es de 78% y 58%, respectivamente (Jacobson, 2014).
O	Los resultados claves en el uso de este medicamento son los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Mayor probabilidad de alcanzar respuesta viral sostenida, es decir, cura.• Al alcanzar la cura, en pacientes no cirróticos se anula la posibilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular• Se logra disminuir el riesgo de contagio y diseminación de la enfermedad en términos de salud pública



PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO CON PEGINTERFERÓN ALFA 2A + RIBAVIRINA (CON RESPUESTA NULA, PARCIAL O CON RECAÍDA)

Esta evaluación se ha realizado a solicitud de la Dra. Sandra Reyes Aroca, médico gastroenterólogo de la Red Asistencial La Libertad, quien según lo estipulado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1), envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación- IETSI, a través de su Comité Farmacoterapéutico, la solicitud de uso de simeprevir en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, proponiendo la siguiente pregunta PICO:

P	Población: Pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis C crónica con enfermedad hepática compensada genotipo 1 o 4, con riesgo potencial de evolución a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, que no respondieron a terapia previa convencional existente en petitorio farmacológico.
I	Intervención: Simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/A4 del virus de la hepatitis C. La dosis recomendada es 150mg al día (1 tab al día) vía oral con alimentos durante 12 semanas. La duración de terapia triple (Simeprevir/IFN-PEG/RBV) es de 12 semanas, seguido de terapia doble (IFN-PEG/RBV) hasta las 24 semanas de tratamiento en los pacientes con recaída previa ó a las 48 semanas para los pacientes con respuesta previa nula o respondedores parciales
C	Comparador: La respuesta al tratamiento (repetir tratamiento) con terapia de IFN-PEG/RBV (terapia incluida en el petitorio) es de 36.1%. Cuando se compara con un retratamiento es de 79.2% (Fons 2014). En pacientes con recaída previa, el porcentaje de respuesta con terapia triple con simeprevir 150mg VO por 12 semanas es de 66.7% comparado con 22.7% de IFN-PEG/RBV. En pacientes respondedores nulos la tasa de respuesta con simeprevir 150 mg VO por 12 semanas fue de 52.9% vs. 18.8% con terapia de IFN-PEG/RBV. En pacientes respondedores parciales la tasa de respuesta con simeprevir 150 mg VO por 12 semanas fue de 65.2% vs. 8.7% con terapia de IFN-PEG/RBV (Zeuzem, 2014)
O	Los resultados claves en el uso de este medicamento son los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Mayor probabilidad de alcanzar respuesta viral sostenida tras fracaso o tratamiento, es decir, cura. • Al alcanzar la cura, en pacientes no cirróticos se anula la posibilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular • Se logra disminuir el riesgo de contagio y diseminación de la enfermedad en términos de salud pública • Algún beneficio clínico específico para el paciente



Asimismo, esta evaluación se ha realizado a solicitud del Dr Cesar García Delgado, médico gastroenterólogo de la Red Asistencial Sabogal, quien según lo estipulado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1), envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación- IETSI, a través de su Comité Farmacoterapéutico, tres solicitudes para el uso de simeprevir en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, proponiendo la siguiente pregunta PICO en los tres casos:

P	Población: Pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica con riesgo potencial de evolución a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, que no respondieron a terapia previa convencional existente en petitorio farmacológico.
I	Intervención: Simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/A4 del virus de la hepatitis C. La dosis recomendada es 150mg al día (1 tab al día), vía oral con alimentos durante 12 semanas. La duración de terapia triple (Simeprevir/IFN-PEG/RBV) es de 12 semanas, seguido de terapia doble (IFN-PEG/RBV) hasta las 24 semanas de tratamiento en pacientes con recaída previa o a las 48 semanas para los pacientes con respuesta previa nula o respondedores parciales.
C	Comparador: La respuesta al retratamiento con terapia de IFN-PEG/RBV (terapia incluida en el petitorio) es de 36.1%. Cuando se compara con un tratamiento de terapia triple de simprevir+IFN-peg+RBV, la respuesta al tratamiento es de 79,2%
O	<p>Los resultados claves en el uso de este medicamento son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor probabilidad de alcanzar respuesta viral sostenida, es decir, cura. • Al alcanzar la cura, en pacientes no cirróticos se anula la posibilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular • Se logra disminuir el riesgo de contagio y diseminación de la enfermedad en términos de salud pública



Asimismo, esta evaluación se ha realizado a solicitud de la Dra. Carmen Alicia Cárdenas Vincha, médico gastroenterólogo de la Red Asistencial Tacna, quien según lo estipulado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1), envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación- IETSI, a través de su Comité Farmacoterapéutico, dos solicitudes de uso de simeprevir en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, proponiendo la siguiente pregunta PICO:

P	Población: Pacientes adultos, independientemente del sexo, con diagnóstico de hepatitis C crónica, estadio fibrosis \geq F3 (METAVIR), con riesgo potencial de evolución a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, que no respondieron a terapia previa convencional
----------	--

	existente en petitorio farmacológico.
I	Intervención: Simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/A4 del virus de la hepatitis C. La dosis recomendada es 150mg al día (1 tab al día), vía oral con alimentos durante 12 semanas. La duración de terapia triple (Simeprevir/IFN-PEG/RBV) es de 12 semanas, seguido de terapia doble (IFN-PEG/RBV) hasta las 24 semanas de tratamiento en pacientes con recaída previa ó a las 48 semanas para los pacientes con respuesta previa nula o respondedores parciales.
C	Comparador: La respuesta al retratamiento con terapia de IFN-PEG/RBV (terapia incluida en el petitorio) es de 36.1%. Cuando se compara con un tratamiento de terapia triple de simeprevir+IFN-peg+RBV, la respuesta al tratamiento es de 79,2% En pacientes con recaída previa, el porcentaje de respuesta con terapia triple con simeprevir 150mg VO por 12 semanas es de 66.7% comparado con un 22,7% de IFN-peg + RBV. En pacientes respondedores nulos, la tasa de respuesta con simeprevir 150mg VO por 12 semanas fue de 52,9% vs 18.8% con terapia de IFN-peg +RBV. EN pacientes respondedores parciales, la tasa de respuesta con simeprevir 150mg VO por 12 semanas fue de 65.2% vs 8.7% con terapia de IFN-peg+RBV (Zeuzem, 2014).
O	Los resultados claves en el uso de este medicamento son los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Mayor probabilidad de alcanzar respuesta viral sostenida, es decir, cura. • Al alcanzar la cura, en pacientes no cirróticos se anula la posibilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular • Se logra disminuir el riesgo de contagio y diseminación de la enfermedad en términos de salud pública • Algún beneficio clínico específico para el paciente.



Sin embargo, luego de la revisión del expediente que motivó la formulación de dicha pregunta PICO, la validación por el grupo de expertos del IETSI, y de una extensa revisión de la literatura en el tema, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para responder a las necesidades de los pacientes que originaron las solicitud inicial y la de otros en similar condición clínica. Por ello el equipo técnico sugiere la siguiente pregunta PICO:

P	Población: Pacientes adultos con diagnóstico de Hepatitis crónica C, genotipos 1a mutación Q80K negativa o genotipo 1b, con fibrosis significativa (METAVIR estadio \geq F2), con o sin tratamiento previo.
I	Intervención: simeprevir + peginterferón alfa 2a + ribavirina **
C	Comparadores: peginterferón alfa 2a + ribavirina telaprevir + peginterferón alfa 2a + ribavirina ***
O	Desenlaces clínicos****:

- Respuesta viral sostenida
- En pacientes cirróticos: Detener la progresión de cirrosis, disminuir la incidencia de complicaciones de la cirrosis (sangrado variceal, ascitis, encefalopatía, carcinoma hepatocelular) y disminuir la tasa de trasplante hepático
- En pacientes no cirróticos: disminuir la incidencia de cirrosis
- Sobrevida global
- Calidad de vida
- Eventos adversos

Notas técnicas:

* En el caso de la población de estudio se decidió especificar que la población de estudio de interés son todos los pacientes adultos con diagnóstico de Hepatitis C crónica, genotipo 1a sin mutación Q80K o genotipo 1b, no respondedores (nulo, parcial o recaída) a terapia dual (peginterferón alfa 2a + ribavirina) y con fibrosis significativa mayor a F2 (diagnóstico por biopsia hepática o métodos no invasivos como fibroscan, fibrotest).

** En el caso de la intervención se decidió analizarla como simeprevir/IFN-PEG/RBV sin especificar la dosis a administrar a fin de ampliar la búsqueda a la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de este esquema de tratamiento en las diferentes dosis disponibles.

*** En el caso del comparador se decidió incluir la terapia telaprevir/IFN-PEG/RBV dado que en Enero del 2016 éste alternativa de tratamiento fue aprobada por el IETSI para el manejo de pacientes que han fallado o no han detenido respuesta adecuada a la terapia dual con IFN-PEG/RBV, esta última considerada previamente como la alternativa de tratamiento de elección para pacientes con hepatitis C crónica.

**** En el caso de los desenlaces se decidió incluir Respuesta Viral Sostenida (RVS) con su definición más amplia, es decir, niveles indetectables de ARN del VHC a las 12 ó 24 semanas de terminado el tratamiento antiviral.

B. ASPECTOS GENERALES

La Hepatitis C crónica continúa siendo un problema de salud pública, registrándose anualmente más de 185 millones de casos a nivel mundial (2) de los cuales aproximadamente 704,000 pacientes fallecen (3). Del 15 al 45% de los pacientes con infección aguda, hacen resolución espontánea sin tratamiento, y rara vez presentan falla hepática. Sin embargo, si los pacientes que no hacen resolución espontánea y además no reciben tratamiento antiviral, la infección suele progresar a la forma crónica (55-85%), presentando fibrosis hepática progresiva, que va del estadio F0 hasta el estadio F4 o cirrosis hepática (15-30%). Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar cirrosis descompensada (25%) o tienen un riesgo de 2-4% por año de desarrollar carcinoma hepatocelular. Finalmente, pueden llegar a la falla hepática, requerir de un trasplante hepático o conllevar a la muerte del paciente (4).

Existen 6 genotipos del virus de la Hepatitis C (VHC). A nivel mundial, el genotipo más frecuente (46.2%) es el genotipo 1 (VHC-1) (5). En Sudamérica, los genotipos circulantes más frecuentes son los genotipos 1a, 1b, 2b y 3a (6), que también han sido reportados como los más prevalentes en el Perú (7, 8). La genotipificación del VHC es importante para la decisión terapéutica pues cada genotipo tiene diferente respuesta al tratamiento, dosis y duración de tratamiento. Asimismo, es importante identificar la presencia de polimorfismos como el Q80K en el genotipo 1a que se presenta en 5% a 47% de los casos dependiendo de la región, pues puede disminuir la eficacia del simeprevir de manera significativa (9). El presente dictamen se ha concentrado en la evidencia sobre el tratamiento disponible para el genotipo 1.

El tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica ha evolucionado sustancialmente en los últimos años hasta poder ser considerada como una infección curable. La efectividad del tratamiento se mide en la respuesta virológica sostenida (RVS), es decir, una carga viral no detectable a las 12 a 24 semanas después de haber completado la última dosis del tratamiento (10). Anteriormente la terapia combinada con peginterferón más ribavirina (IFN-PEG/RBV) era el tratamiento de elección, con lo que se conseguía una RVS del 40-50% de los casos en los pacientes infectados con el VHC-1, un 75-85% en los pacientes infectados con el VHC-2 o VHC-3, y un 50-75% en los pacientes infectados con el VHC-4, VHC-5 o VHC-6 (11). En los últimos años, con la introducción de los antivirales de acción directa (DAA), las recomendaciones internacionales incluyen nuevos esquemas, más efectivos (>90%), de menor duración, con mejor tolerabilidad y con menor frecuencia de eventos adversos. Sin embargo, el acceso a estos nuevos esquemas se ve limitado por su alto costo, y porque requiere de pruebas previas al tratamiento para evaluar una serie de factores incluyendo el genotipo del VHC, la presencia de mutaciones, cirrosis e historia de tratamiento previo.

En enero de este año el IETSÍ evaluó y aprobó el uso de telaprevir/IFN-PEG/RBV como la alternativa de tratamiento para los pacientes que han fallado o no han tenido una respuesta adecuada a la terapia dual con IFN-PEG/RBV (12). Sin embargo, los avances en el tratamiento para la hepatitis C crónica son indiscutibles, de manera que, con la aparición de nuevos medicamentos la evidencia se ha actualizado rápidamente también. En ese sentido, se ha propuesto simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa superior a la combinación de IFN-PEG/RBV y a telaprevir/IFN-PEG/RBV (13-19). Por ello, en el presente dictamen se analizará la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación a la combinación de IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, VHC-1a negativos a la mutación Q80K o VHC-1b, con fibrosis significativa, sin tratamiento previo y en no respondedores (nulo, parcial o recaída) a terapia dual (peginterferón alfa 2a + Ribavirina), con fibrosis significativa mayor a F2.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SIMEPREVIR

Simeprevir (C38H47N5O7S2, TMC435, TMC435350, R494617, Olysio®, Sovriad®) es un inhibidor oral de la proteasa NS3/4A, una proteína específica que media la división y liberación de cuatro proteínas no estructurales del VHC: NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, impidiendo de esta manera la replicación del VHC. Farmacológicamente, simeprevir tiene una adecuada biodisponibilidad por vía oral, aumentando su absorción con la ingesta de alimentos por lo que se recomienda que se ingiera junto a alimentos. Su metabolismo es predominantemente hepático, específicamente mediante la acción de la enzima CYP3A4, y su vida media en plasma es de 41 horas, alcanzando su efecto máximo a las 4-6 horas de tomar el medicamento. Su principal vía de excreción es a través de las heces (91%).

En noviembre del año 2013, simeprevir fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica en combinación con IFN-PEG (peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b)/RBV. Además ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 14 de mayo de 2014 (20). Simeprevir es efectivo para la infección por los genotipos 1 y 4, excepto por el genotipo 1a con polimorfismo Q80K. De acuerdo con las recomendaciones de prescripción del fabricante, se debe considerar una alternativa terapéutica distinta en pacientes infectados con el genotipo 1a con el polimorfismo Q80K o en los casos donde la prueba de polimorfismo no es accesible. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh B o C).

Simeprevir es comercializado por el Janssen Pharmaceuticals EMEA como Olysio®, estando disponible en cápsulas de 150 mg y su dosis recomendada en combinación con IFN-PEG/RBV el caso de los pacientes infectados con el VHC es de 150 mg una vez al día por 12 semanas, seguido por 12 semanas más de IFN/RBV. En Perú, este medicamento fue aprobado por la Dirección general de medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID) el 28 de noviembre del 2014 con registro sanitario EE0054. El precio del medicamento no se encuentra disponible en el Observatorio de esta institución de DIGEMID. El precio comercial referencial según la Revista Kairos es de s/. 36,527.60 por 28 tabletas de Olysio®150 mg, lo que equivale a un costo total de s/. 146,110.4 por 12 semanas de tratamiento.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado por el equipo técnico de IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO de esta evaluación:

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) de los Estados Unidos
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Cochrane Library
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- Embase
- European Association for the Study of Liver (EASL) de Europa
- Infectious Diseases Society of America (IDSA) de los Estados Unidos
- Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) de Latino América
- Medline/Pubmed
- National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Scopus
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Translating Research into Practice (TRIP Database)
- Web of Science

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas y en concordancia con la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos generales con sus distintas variantes o palabras clave:

- Simeprevir
 - Simeprevir, N-(17-(2-(4-isopropylthiazole-2-yl)-7-methoxy-8-methylquinolin-4-yloxy)-13-methyl-2,14-dioxo-3,13-diazatricyclo(13.3.0.04,6)octadec-7-ene-4-carbonyl)(cyclopropyl)sulfonamide, TMC 435350, TMC435350, TMC-435350, TMC 435, TMC435, TMC-435, Olysio
- Ribavirin
 - Ribavirin, Tribavirin, Ribovirin, Rebetol, Merck Brand of Ribavirin, Pfizer Brand of Ribavirin, Essex Brand of Ribavirin, ICN Brand of Ribavirin, Three Rivers Pharmaceuticals Brand of Ribavirin, Grossman Brand of Ribavirin, Dermatech

Brand of Ribavirin, Virazole, Vilona, Ribasphere, Viramide, Virazide, ICN-1229, ICN 1229, ICN1229, Ribamide, Ribamidyl, Ribamidil

- Peginterferon alfa-2b,
 - Peginterferon alfa-2b, Pegylated interferon alfa-2b, PEG INF alpha-2b, Polyethylene glycol-interferon alfa-2b, PEG INF alfa-2b, peg-proline-interferon alpha-2b, peg-proline-INFalpha-2b, Pegintron, ViraferonPeg, PEG-Intron
- Peginterferon alfa-2a
 - Peginterferon alfa-2a, IFN-PEG alpha-2A, Polyethylene glycol-interferon alfa-2A, Pegylated interferon alfa-2a, IFN-PEG alfa-2A, PEG-interferon alfa-2A, Pegasys
- Telaprevir
 - Telaprevir, incivek, VX 950, VX950 cpd, VX-950
- Randomized Controlled Trial
 - Controlled Clinical Trial, Controlled Trial, Randomized Controlled Trial, Randomized Trial, Clinical Trial, Phase III, Phase III Clinical Trial, Clinical Trial, Phase IV, Phase IV Clinical Trial

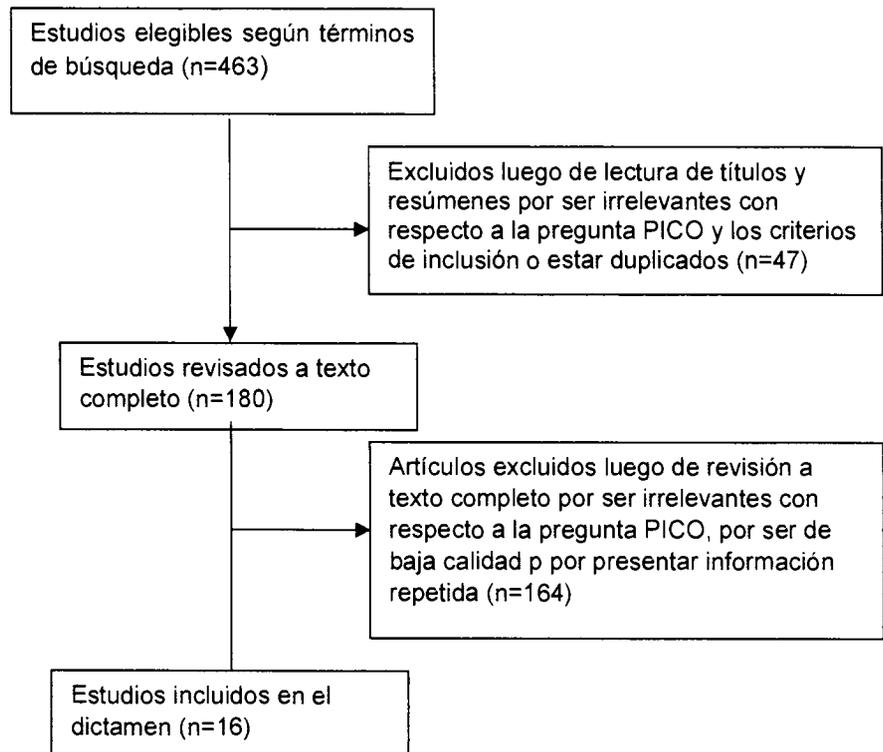
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se identificaron guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología que evaluaran a simeprevir/IFN-PEG/RBV, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y ensayos clínicos, de acuerdo a la pregunta PICO de interés. La selección estuvo primariamente orientada a identificar ensayos clínicos en pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, VHC-1a negativos a la mutación Q80K o VHC-1b, con fibrosis significativa, sin tratamiento previo, que hayan sido expuestos al azar a tratamiento con simeprevir/IFN-PEG/RBV o placebo/IFN-PEG/RBV o telaprevir/IFN-PEG/RBV. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en desarrollo, de los cuales, se consideraron elegibles aquellos registrados en los Estados Unidos, (www.clinicaltrials.gov).



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el uso del esquema Simeprevir/IFN-PEG/RBV para el tratamiento de hepatitis C crónica, genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa, con o sin tratamiento previo. Se identificaron 463 referencias, de las que se seleccionaron 169 referencias potencialmente relevantes. Luego, se seleccionaron las referencias que respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen: se incluyeron 11 referencias (tres GPC, dos ETS, tres MA y tres ensayos clínicos de fase III) para evaluar la evidencia para los pacientes sin tratamiento previo; y cinco referencias (un MA, una ETS y dos ensayos clínico de fase III para evaluar la evidencia para los pacientes con tratamiento previo, no respondedores).

Guías de Práctica Clínica:

La búsqueda realizada identificaron seis guías de práctica clínica: elaboradas por Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) de Escocia (21), la Organización Mundial de la Salud (OMS) (22) (23), la European Association for the Study of Liver (EASL) (24), la Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) (25) y la American Association for the Study of Liver Diseases - Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSA) (26). Sin embargo, solo tres (OMS, LAASL, AASLD-IDSA) de estas emitieron recomendaciones específicamente relevantes para la pregunta PICO de interés de este dictamen.

Evaluaciones de tecnología sanitaria:

Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías, se encontró dos evaluaciones publicadas, una publicada por la NIHR y otra publicada por NICE en la que evalúa simeprevir en el contexto de la pregunta PICO de interés de este dictamen.

Revisiones sistemáticas:

La búsqueda identificó un total de siete meta-análisis (27-34) en los que se evaluó la eficacia y seguridad de simeprevir en pacientes infectados con el VHC, de los cuales se excluyó una porque fue realizado en pacientes coinfectados con el VIH (30), tres resultaron ser de especial relevancia para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen en pacientes sin tratamiento previo y una en pacientes con tratamiento previo.



Ensayos clínicos:

Se identificaron once ensayos clínicos de fase III ó IIb en los cuales se evaluó la eficacia y seguridad de simeprevir/IFN-PEG/RBV, en pacientes con infección por el VHC del genotipo 1. De estos, ocho compararon simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. IFN-PEG/RBV para pacientes sin tratamiento previo (estudios QUEST-1, QUEST-2, PILLAR, CONCERTO-1 y CONCERTO-2, CONCERTO-3, CONCERTO-4 y DRAGON), y seis en pacientes previamente tratados (PROMESA, ASPIRE y ATTAIN), uno de estos comparó simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. telaprevir/IFN-PEG/RBV (estudio ATTAIN). Solo tres ensayos clínicos de Fase III fueron realizados en pacientes previamente no tratados (estudios QUEST-1, QUEST-2, CONCERTO-1) y solo dos ECAs fase III respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

PACIENTES SIN TRATAMIENTO

i. Guías Clínicas

Guía OMS para el detección, manejo y tratamiento de personas con infección con hepatitis C, 2014 (22) y 2016 (23).

Esta guía fue desarrollada por la OMS en el 2014, luego, fue actualizada en el 2016 para emitir recomendaciones para el manejo de personas con infección por el VHC. Las recomendaciones fueron actualizadas debido a la introducción de nuevos DAAs, tomando en cuenta el genotipo de HVC e historial clínico del paciente. Evaluaron la evidencia sobre eficacia y seguridad del tratamiento con DAAs, en comparación con esquemas que contienen IFN-PEG/RBV.

En cuanto a la metodología, esta guía sigue la metodología de la OMS y GRADE. Se realizaron revisiones sistemáticas y meta-análisis para evaluar y comparar la eficacia y seguridad de los esquemas de tratamiento basados en DAAs con los esquemas que incluyen interferón IFN-PEG/RBV. Se requirió usar la metodología de meta-análisis en red (NMA), dado que la mayoría de estudios no tenía un brazo comparador para evaluar eficacia y seguridad. Los resultados fueron evaluados por expertos para emitir las recomendaciones, basados en la calidad de la evidencia encontrada.

En general, los esquemas con DAAs resultaron ser superiores a los esquemas que incluyen IFN-PEG, mostrando mayor eficacia, con menor frecuencia de EAS, y menor frecuencia de discontinuación de tratamiento secundaria a eventos adversos. En los esquemas que combinan IFN-PEG/RBV con DAAs, las proporciones de RVS se encontraron entre 66.4% y 90.2%, comparado con los esquemas basados en DAAs donde la proporciones de RVS eran mayores a 96%. En los pacientes, **genotipo 1**, sin tratamiento previo, la discontinuación del tratamiento debido a EA ocurrió en 2.1-13.6% con esquemas que contienen IFN-PEG comparado con el 0.1% y 1.5% con esquemas basados en DAAs. Los EAS ocurrieron en 2.6 a 10.9% con regímenes basados en IFN-PEG comparado con 0.9-2.2% con esquemas de solo DAAs.

En cuanto a nuestra pregunta PICO, los resultados del meta-análisis en red mostraron que en los pacientes genotipo 1 y 4, sin tratamiento previo, la proporción de RVS del esquema IFN-PEG/RBV fue de 46.86% (95% IC 41.87-51.86), la proporción de RVS del esquema telaprevir/peginterferón/RBV fue de 76.47% (95% IC 70.21-82.74), la proporción de RVS del esquema simeprevir/peginterferón/RBV fue de 80.51 (95% IC 77.54-83.47%). Para pacientes **genotipo 1 y 4**, con tratamiento previo, la proporción de RVS del esquema IFN-PEG/RBV fue de 21.70% (95% IC 15.37-28.20), la proporción de RVS del esquema telaprevir/ IFN-PEG/RBV fue de 59.37% (95% IC 49.97-68.78) y

la proporción de RVS del esquema simeprevir/IFN-PEG/RBV fue de 64.93 (95% IC 52.21-77.66). Por otro lado, los esquemas de basados DAAs presentaron RVS entre el 94 y 98.1%. En cuanto a la seguridad, en las tablas de decisión del anexo de la guía, se observa que el RR de presentar EAS no era significativamente diferente en el esquema simeprevir/IFN-PEG/RBV, comparado con los que reciben el esquema IFN-PEG/RBV (RR 1.13 IC 95% 0.5-2.55).

En general, las nuevas recomendaciones de la guía del 2016 recomiendan los esquemas de tratamiento con DAA, en vez de usar esquemas que contengan IFN-PEG/RBV, con la excepción de los paciente con VHC- 5 y 6 con y sin cirrosis, en los que todavía se incluyen IFN-PEG/RBV en el esquema sumado a un DAA. Los esquemas con DAAs son de menor duración (generalmente 12 semanas), se administran vía oral y una vez al día, son más efectivos (SVR >90%), y bien tolerados, con menor frecuencia de eventos adversos. La recomendación se considera fuerte pues los beneficios superan los potenciales riesgos.

En la guía del 2014, se incluía la recomendación de simeprevir administrado en combinación con IFN-PEG/RBV, para las personas con infección por el VHC **genotipo 1b** y **genotipo 1a** sin el polimorfismo Q80K (mutación Q80K negativos) en lugar de IFN-PEG/RBV solo (recomendación fuerte, calidad de evidencia alta ¹). Con respecto a la evidencia considerada por la OMS para la guía del año 2014, esta incluyó los hallazgos de dos ensayos clínicos de fase II, el estudio PILLAR (13) y otro reportado por Zeuzen et al (19) y de dos ECAs fase III QUEST-1 (15) y QUEST-2 (16), en los que se comparó la eficacia y seguridad de simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. IFN-PEG/RBV. De acuerdo con dicha evaluación la tasa de RVS combinada atribuible a simeprevir/IFN-PEG/RBV fue 79.2%, es decir, un 33.6% más que las RVS atribuible a IFN-PEG/RBV solo (45.6%).

En cuanto a la seguridad, simeprevir más IFN-PEG, pueden precipitar la falla hepática y la muerte cuando se prescriben a pacientes con cirrosis descompensada. Por esta razón, de acuerdo con la FDA y con EMA, estos medicamentos solo pueden utilizarse en caso de cirrosis compensada (Child-Pugh Clase A) y están contraindicados para individuos con cirrosis descompensada (Child-Pugh Clase B y C). De esta manera, solo deben utilizarse en centro de cuidados especializado donde se pueda determinar el grado de cirrosis de manera muy precisa. Otra contraindicación para el uso de simeprevir es con los medicamentos que hagan interacción por el CYP3A.

Otra limitación del uso de simeprevir es que se ha observado una reducción de la eficacia en los pacientes con infección por VHC, **genotipo 1a** con polimorfismo WS3 Q80K. Por ello, es necesario hacer pruebas para identificar la presencia del polimorfismo antes de prescribir simeprevir. Si se detecta la mutación o si no es

¹ Categoría GRADE Alta, es decir, que los evaluadores están muy confiados en que el efecto verdadero es muy cercano al efecto estimado.

posible realizar la prueba se debe considerar una terapia alternativa. El test es costoso y no se encuentra disponible en todos los países de mediano ingresos.

En cuanto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen debemos resaltar lo siguiente: 1) que en el año 2014 la guía de la OMS planteó una recomendación de simeprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes infectados con el genotipo 1a mutación Q80K negativa o con el genotipo 1b, colocándola al mismo nivel de recomendación que otros antivirales de última generación, incluyendo telaprevir/IFN-PEG/RBV; 2) sin embargo, en la versión actualizada de esta guía, publicada el año 2016, el uso de simeprevir fue considerado como una alternativa secundaria a nuevas terapias de elección pero en combinación con un análogo de nucleótidos.

Guía LAASL para el tratamiento de la hepatitis C, 2014 (25).

Esta guía, que establece recomendaciones que rigen para todo Latinoamérica, recomendó simeprevir como una alternativa de tratamiento en el manejo de los pacientes infectados con el genotipo 1, restringiendo la recomendación a los pacientes infectados con el genotipo 1b o el genotipo 1a negativos a la mutación Q80K que habiendo sido previamente tratados con un régimen antiviral triple (incluyendo telaprevir/IFN-PEG/RBV) presentaron una respuesta viral rápida extendida (RVRe) o pacientes que alcanzaron una RVS durante las primeras 24 semanas sin desarrollar cirrosis cuantificada con niveles de VHC-ARN <25 UI/ml en la semana 4 y niveles de VHC-ARN indetectables o <15 IU/ml en la semana 12), por lo que eran candidatos a una terapia guiada por la respuesta al tratamiento.



Con respecto a la evidencia considerada por la LAASL para plantear sus recomendaciones en la guía se basó en los hallazgos de los ensayos clínicos fase III QUEST-1 (15), QUEST-2 (16). Según estos ECAs, la RVS se estimó en alrededor del 80% con la terapia simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. 50% con la terapia IFN-PEG/RBV (Grado 1A²). De estos casi el 90% de los pacientes alcanzaron una RVRe por lo que el tratamiento fue suspendido completada las 24 semanas del tratamiento, con una RVS del 88% aproximadamente. En aquellos pacientes que no alcanzaron una RVRe <30% alcanzaron una RVS, por lo que no se justificaba mantener la terapia con simeprevir/IFN-PEG/RBV (Grado 3³). En el caso de los pacientes cirróticos tratados con simeprevir/IFN-PEG/RBV la tasa de RVS se estimó en el 65% y el 58%, en los estudios QUEST-1 (15), QUEST-2 (16), respectivamente. Entre los pacientes genotipo 1a con la mutación Q80K positiva, la RVS estimada para simeprevir/IFN-PEG/RBV fue

² Grado de recomendación 1 o condición para la cual hay evidencia y/o consenso general de que el tratamiento es beneficioso, útil y eficaz; nivel de evidencia A o data originada a partir de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis.

³ Grado de recomendación 3 o condición para la cual hay evidencia y/o consenso general de que el tratamiento no es útil o eficaz, y que en algunos casos puede ser dañino.

la misma que la estimada para IFN-PEG/RBV. La guía no recomienda el uso de simeprevir en pacientes con infectados con el VHC-1a mutación Q80K positivos (Grado 3). Con respecto a la incidencia de eventos adversos en los pacientes tratados con simeprevir estos fueron registrados en <3% en los participantes de los estudios QUEST-1 y QUEST-2, siendo en su mayoría eventos adversos de tipo prurito, rash, fotosensibilidad leve y una elevación leve y transitoria y de los niveles de bilirrubina indirecta, sin un aumento concomitante de las aminotransferasas (15, 16). En esta guía se plantean otras alternativas de tratamiento descritas como de elección diferentes a simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV (22, 24) (Grado 3)

En el caso de los países donde el tratamiento estándar es IFN-PEG/RBV para pacientes con genotipo 1, se recomienda: simeprevir/IFN-PEG/RBV, administrada por 24 semanas en pacientes con eRVR es superior a la terapia triple con telaprevir o boceprevir, en pacientes con VHC-1b o en pacientes con VHC-1a y mutación Q80K negativa, por lo que podría considerarse como una alternativa de tratamiento en países donde sofosbuvir no está disponible (Clase II, nivel B⁴).

En cuanto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen debemos resaltar la siguiente: 1) Que esta guía constituye un importante precedente y una importante referencia para este dictamen, no solo porque su ámbito de recomendación incluye al Perú; 2) que considerando los resultados de los estudios QUEST-1 y QUEST-2, recomienda simeprevir/IFN-PEG/RBV solo como una alternativa de tratamiento para pacientes infectados con el VHC-1 previamente no tratados; 3) no recomienda el uso de simeprevir/IFN-PEG/RBV al subgrupo de pacientes infectados con el genotipo 1a mutación Q80K negativa o con genotipo 1b que habiendo sido tratados con un terapia antiviral triple (como telaprevir/IFN-PEG/RBV) respondieron de manera favorable al tratamiento.

Guía de la AASLD-IDSA para el diagnóstico, manejo y tratamiento de adultos infectados con el VHC (35).

Esta guía, que establece recomendaciones que rigen para los Estados Unidos, planteó en el año 2015 recomendaciones que, no incluyeron la terapia con simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento para los pacientes infectados con el VHC-1a o VHC-1b. Luego, la guía actualizada en Julio 2016, considera el uso de simeprevir como una alternativa de tratamiento en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) tanto para el caso de pacientes infectados con el genotipo 1a que no padecen de cirrosis (Grado I ⁵ A⁵), como en el caso de los pacientes infectados con el

⁴ Recomendación Clase II o bajo condiciones en las cuales existen pruebas contradictorias y/o divergencia de opiniones acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento en evaluación; nivel de evidencia B o datos derivados de un único ensayo aleatorio de estudios no aleatorizado.

⁵ Clasificación de la evidencia I o condiciones en las existe evidencia y/o un consenso general de que un tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.

genotipo 1a que padecen de cirrosis compensada (Grado II ⁷ B⁶) y en el caso de los pacientes infectados con el genotipo 1b que padecen de cirrosis compensada (Grado Ila ⁹ B).

En cuanto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen debemos resaltar la siguiente: 1) no incluyó ninguna recomendación para el uso de simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento para los pacientes infectados con el genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b; 2) no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento superior a las otras actualmente disponibles como telaprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes infectados con el genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b no tratados previamente; 3) esta guía, confirma que en la actualidad se disponen de mejores alternativas de tratamiento superiores, y que esquemas con IFN-PEG/RBV solo ya no debe ser considerado como el tratamiento de elección en el manejo de pacientes infectados con el genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, no tratados previamente.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

National Institute for Health Research (NIHR) – Simeprevir para infección crónica por hepatitis C, 2012 (36).

En esta evaluación de tecnología el NIHR en el año 2012 evaluó la eficacia y seguridad de adoptar simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento adicional a las tres ya disponibles dentro del Sistema de Salud del Reino Unido (incluyendo IFN-PEG alfa 2a o 2b/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV), para el manejo de los pacientes infectados con el VHC. En su evaluación identificaron una serie de ensayos clínicos, entre los que se incluyó el estudio CONCERTO-4 (37), que comparó simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Placebo/IFN-PEG/RBV en pacientes infectados con el genotipo 1 previamente no tratados. En su evaluación el NIHR determinó que de adoptar simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento para pacientes infectados con el VHC dentro del sistema de salud del Reino Unido ésta: 1) permitiría reducir la mortalidad e incrementar la sobrevida de los pacientes; 2) incrementaría el costo de tratamiento de los pacientes.

⁶ Nivel de evidencia A o cuando la data se deriva de múltiples ensayos clínicos, meta-análisis o equivalentes.

⁷ Clasificación de la evidencia II o condición en la existe conflictos en las evidencias y/o divergencia de opiniones con respecto a la utilidad y eficacia de un tratamiento

⁸ Nivel de evidencia B o cuando la data se deriva de un solo ensayo clínico, estudios no aleatorizado o equivalentes.

⁹ Clasificación de la evidencia Ila o condición en la que el peso de las evidencias y/o la opinión es a favor de la utilidad y eficacia del tratamiento

Con respecto a la relevancia de esta evaluación para la pregunta PICO de interés de este dictamen podemos destacar los siguientes hallazgos: 1) este estudio destaca que implementar esta tecnología (simeprevir/IFN-PEG/RBV) en el Reino Unido si bien podrían permitir mejorar la sobrevida la misma incrementaría el costo del manejo de los pacientes infectados con el genotipo 1; 2) que durante su evaluación no identificó ninguna evidencia en que le haya comparado simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Telaprevir/IFN-PEG/RBV en pacientes infectados con el genotipo 1 previamente no tratados.

NICE Evaluación de Tecnología TA331: Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipos 1 y 4 (38).

Según esta evaluación técnica publicada por NICE en febrero del año 2015, recomienda el uso de simeprevir para su uso en combinación IFN-PEG/RBV en el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica, genotipos 1 o 4, incluyendo a las personas con o sin cirrosis.



En el análisis de la evidencia incluye nueve ensayos clínicos, de los cuales, solo los estudios QUEST-1, QUEST-2 y PILLAR fueron realizados en pacientes infectados con el genotipo 1 que no habían recibido tratamiento previo. Dado que solo los estudios QUEST-1 y QUEST-2 constituían ensayos clínicos de fase III, estos dos estudios fueron considerados por NICE como la mejor evidencia disponible en el caso de los pacientes infectados con el genotipo 1 previamente no tratados.

En estos dos estudios la variable de desenlace primaria fue la RVS a las 12 semanas después de terminado el tratamiento, en pacientes sin terapia previa. En el estudio QUEST-1, la RVS a las 12 semanas fue de 79.5% con simeprevir/IFN-PEG/RBV comparado con 50.0% con placebo/IFN-PEG/RBV (diferencia media, 29.3%; IC al 95%, 20.1% a 38.6%; valor $p < 0.001$). Por otro lado en el estudio QUEST-2, la RVS a las 12 semanas fue de 81.3% con simeprevir/IFN-PEG/RBV comparado con 50.0% en el grupo placebo/IFN-PEG/RBV (diferencia media, 32.2%; IC al 95%, 23.3% a 41.2%; valor $p < 0.001$). Resultados similares fueron observados a las 24 semanas después de terminar el tratamiento.

Adicionalmente reportaron dos meta-análisis realizados para la ETS, uno en pacientes previamente tratados y uno para no tratados. En ambos se comparó diferentes esquemas de tratamiento pacientes con infección por genotipo 1, incluyendo simeprevir/IFN-PEG/RBV, telaprevir/IFN-PEG/RBV, y placebo/IFN-PEG/RBV, entre otros. En el meta-análisis de tratamientos mixtos en pacientes sin tratamiento previo, se analizaron los hallazgos de ocho ensayos clínicos diferentes, incluyendo los ensayos QUEST-1, QUEST-2 y PILLAR, estudios en los que específicamente se comparó simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Placebo/IFN-PEG/RBV. De acuerdo con este meta-análisis los pacientes tratados con simeprevir/IFN-PEG/RBV tienen una mayor

probabilidad de tener una RVS que los pacientes tratados con placebo/IFN-PEG/RBV. Asimismo, en el meta-análisis el OR estimado al comparar simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Telaprevir/IFN-PEG/RBV por 12 semanas fue de 1.27 (IC al 95%, 0.81 a 2.00) y de 2.00 (IC al 95%, 1.14a 3.49) cuando se le comparó con Telaprevir/IFN-PEG/RBV por 24 semanas.

Con respecto a la seguridad atribuible a simeprevir/IFN-PEG/RBV, en su evaluación el fabricante presentó a NICE un análisis conjunto de los estudios QUEST-1, QUEST-2 y PROMISE. Según este análisis el único evento adverso que fue reportado con mayor frecuencia en los pacientes tratados con simeprevir/IFN-PEG/RBV comparado con los pacientes tratados con placebo/IFN-PEG/RBV fue el rash. Mientras que de manera general, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas por los usuarios de simeprevir en las primeras 12 semanas del tratamiento, son hiperbilirrubinemia, erupción cutánea, prurito, reacciones de fotosensibilidad y dificultad respiratoria. Según los hallazgos de los estudios QUEST-1 y QUEST-2, un 2.0% de las pacientes tratadas con simeprevir/IFN-PEG/RBV abandonaron el tratamiento por presentar al menos un evento adverso en comparación comparado con el 1.0% registrado en los pacientes tratados con placebo/IFN-PEG/RBV. En cambio, en el estudio PROMISE, la tasa de abandonos por eventos adversos tratados con simeprevir/IFN-PEG/RBV fue de 0.4% mientras que la tasa de abandono por eventos adversos tratados con placebo/IFN-PEG/RBV fue de 0.0%. Finalmente, con respecto a la seguridad de simeprevir vs telaprevir es importante resaltar que el fabricante presentó los datos del estudio ATTAIN, según el cual las personas con genotipo 1 tratadas con simeprevir/IFN-PEG/RBV presentaron en general menos eventos adversos y menos abandonos por eventos adversos que los pacientes tratados con telaprevir/IFN-PEG/RBV.

Con respecto a la relevancia de esta evidencia para la pregunta PICO de interés de este dictamen debemos resaltar los siguientes hallazgos de NICE: 1) que la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación con IFN-PEG/RBV proviene de los estudios QUEST-1 y QUEST-2 en pacientes no tratados previamente, mientras que la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación con telaprevir/IFN-PEG/RBV proviene del estudio ATTAIN; 2) que, según esta evidencia, los evaluadores de NICE pudieron concluir que, en personas infectadas con el genotipo 1, simeprevir/IFN-PEG/RBV se asocia con mayor chance de alcanzar una RVS a las 12 semanas comparado con IFN-PEG/RBV, y que no es inferior al telaprevir/IFN-PEG/RBV en personas infectadas con el genotipo 1. En general, la evidencia sugiere que simeprevir/IFN-PEG/RBV representa una alternativa de tratamiento más eficaz y segura que IFN-PEG/RBV, sin embargo, no existe evidencia que permita a llegar a una conclusión similar cuando se le compara con telaprevir/IFN-PEG/RBV.



iii. Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

Cui et al – “*Efficacy and safety of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for patients with hepatitis C genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials*”, 2015 (28).

Se realizó un meta-análisis de los ECAs en los que se evaluó la eficacia y seguridad de del esquema simeprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes infectados con el VHC genotipo 1, en términos de tasas de RVS y tasas de relapso. Identificaron un total de siete ensayos clínicos aleatorizados (13-19) en los cuales se evaluó la eficacia y seguridad de simeprevir/IFN-PEG/RBV en pacientes infectados por el genotipo 1 (n, 2,301), cinco (13-17) fueron realizados en pacientes no tratados previamente mientras que dos (18, 19) fueron realizados en pacientes previamente tratados.

De acuerdo con el meta-análisis de este estudio tomando en cuenta los resultados de los siete estudios seleccionados ($I^2 = 51.0\%$, valor p de heterogeneidad =0.057), la tasa de RVS (a las 12 o 24 semanas de terminado el tratamiento) de simeprevir/IFN-PEG/RBV (78.4%) fue significativamente más alta que la RVS atribuible a IFN-PEG/RBV (47.1%), estimándose OR de 4.57 (IC al 95%, 3.34 a 6.27; $p < 0.001$). Sin embargo, al realizar un análisis diferenciado según genotipo infectante, niveles de fibrosis, antecedente de tratamiento previo y dosis de simeprevir/IFN-PEG/RBV, los investigadores reportaron haber encontrado una variabilidad importante. Según este análisis se encontraron tasas de RVS más altas en los pacientes infectados con el genotipo 1b (OR, 6.05; IC al 95%, 4.44 a 8.25 $p < 0.001$) que en el genotipo 1a (OR, 3.72; IC al 95%, 2.23 a 6.19 $p < 0.001$); en los pacientes con niveles de fibrosis METAVIR F3-4 (OR 5.49; IC al 95%, 2.66 a 11.31 $p < 0.001$) que los pacientes con niveles de fibrosis METAVIR F0-2 (OR, 4.33; IC al 95%, 3.32 a 5.64 $p < 0.001$), en los pacientes con antecedente de tratamiento previo (OR 7.09; IC al 95%, 4.89 a 10.26 $p < 0.001$) que los pacientes sin tratamiento previo (OR 3.71; IC al 95%, 2.88 a 4.79 $p < 0.001$). Con respecto a la tasa de relapsos, estos investigadores reportaron tasas de relapsos virales menos frecuentes en los pacientes tratados con la terapia simeprevir/IFN-PEG/RBV comparado con las terapia IFN-PEG/RBV (RR=0.41; IC al 95% =0.33-0.50; $I^2 = 38.1\%$, valor p de heterogeneidad =0.138).

Con respecto la incidencia combinada de eventos adversos, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre quienes fueron tratados con simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. IFN-PEG/RBV en términos de incidencias de al menos un evento adverso (RR = 1.01; IC al 95%: 0.99 a 1.03; valor $p = 0.339$; $I^2 = 30.5\%$, valor p de heterogeneidad =0.229), pero sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de incidencia de eventos adversos severos en el esquema con simeprevir en comparación con IFN-PEG/RBV (RR =0.70; IC al 95%: 0.50 a 0.98; valor $p < 0.05$; $I^2 = 0.0\%$, valor p de heterogeneidad =0.603).

Con respecto a la relevancia de este meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen cabe resaltar que la misma resume la mejor evidencia disponible

(hasta finales del año 2013) sobre el efecto de simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. IFN-PEG/RBV en pacientes infectados con el genotipo 1, previamente y no previamente tratados, por lo que vale la pena resaltar lo siguiente: 1) que el beneficio atribuible a simeprevir/IFN-PEG/RBV en general es superior a IFN-PEG/RBV en términos de RVS (a las 12 o 24 semanas de terminado el tratamiento) en pacientes crónicos infectados con el VHC-1; 2) que al analizar las evidencias según genotipo se encontró que los pacientes infectados con el genotipo 1b reportaron un beneficio mayor en términos de RVS atribuible a simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. IFN-PEG/RBV que los pacientes infectados con el VHC-1a; 3) que al analizar las evidencias según niveles de fibrosis se encontró que los pacientes infectados con el genotipo 1 con niveles de fibrosis METAVIR F3-4 reportaron un beneficio mayor en términos de RVS atribuible a simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. IFN-PEG/RBV que los pacientes con niveles de fibrosis METAVIR F0-2; 4) que al analizar las evidencias según antecedente de tratamiento se encontró que los pacientes infectados con el genotipo 1 con tratamiento previo reportaron un beneficio mayor en términos de RVS atribuible a simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. IFN-PEG/RBV que los pacientes infectados con el genotipo 1 sin tratamiento previo; 5) que en términos de seguridad no se encontraron mayores diferencias en términos de eventos adversos en general entre simeprevir/IFN-PEG/RBV y IFN-PEG/RBV, aunque el primero se asoció con una menor incidencia de eventos adversos severos.



Qu et al- "Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis" (31).

En este meta-análisis de los ECAs donde se evaluó la eficacia y seguridad de simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación con IFN-PEG/RBV, en pacientes con infección genotipo 1. Los resultados se midieron en términos de RVS, respuesta virológica rápida, e incidencia de eventos adversos serios (SAEs). Se incluyeron seis ECAs (n=2209).



Los resultados mostraron que la proporción de RVS a las 12 semanas era significativamente mayor para el grupo de simeprevir/IFN-PEG/RBV que para el grupo control (RR=1.69, IC 95% 1.37-2.08, P<0.001). Además, la tasa de RVR era significativamente mayor en el grupo de simeprevir/IFN-PEG/RBV que para el grupo control (RR=9.57, IC 95% 5.82-15.73, P<0.001). En cuanto a la incidencia de SAEs, en el grupo de simeprevir/IFN-PEG/RBV fueron menores que en grupo control (RR=0.67, 95%CI: 0.47-0.94, P=0.023). La incidencia de tratamientos discontinuados por eventos adversos era de 3.0% comparado a 1.1% (RR=1.26, 95%CI: 0.58-2.74, P=0.566).

Los autores concluyeron que, simeprevir/IFN-PEG/RBV alcanzaba RVS y tasas de RVR significativamente mayores que IFN-PEG/RBV. En cuanto, a los SAEs y discontinuación de tratamiento por eventos adversos no fue significativamente mayor, aunque reconocen que se requiere mayor información a largo plazo.

Quigley JM et al -"Relative efficacy and safety of simeprevir and telaprevir in treatment-naïve hepatitis C-infected patients in a Japanese population: A Bayesian network meta-analysis." (29)

En este estudio se realizó un meta-análisis de los resultados de tres estudios, para evaluar la eficacia y seguridad de telaprevir/IFN-PEG/RBV vs simeprevir/IFN-PEG/RBV en pacientes Japoneses con infección por HVC, sin tratamiento previo. En ausencia de estudios comparativos cabeza-a-cabeza, se utilizó un análisis tipo meta-análisis en red.

Los resultados mostraron que simeprevir mostró un OR de 1.68 (IC 95% 0.66-4.26) de alcanzar RVS en comparación con telaprevir. Simeprevir mostró un OR de 0.35 (0.12-1.00) para discontinuar tratamiento en comparación con telaprevir. En cuanto discontinuar secundario eventos adversos, en el caso de simeprevir el OR fue de 0.87 (0.23-3.34) en comparación con telaprevir. Simeprevir presentó un OR de 0.20 (IC 95% 0.07 a 0.56) de presentar anemia y un OR de 0.41 (0.17 a 0.99) de presentar rash, y un OR de 1.26 (IC 95% 0.46 a 3.47) de presentar prurito, en comparación con telaprevir. Los autores del NMA concluyeron que la combinación simeprevir/IFN-PEG/RBV presentó un perfil de riesgo-beneficio favorable en comparación con telaprevir/IFN-PEG/RBV, en los pacientes Japoneses con infección por HVC, sin tratamiento previo.



iv. Ensayos clínicos

Estudio QUEST-1 – "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", 2014.

Este estudio cuyos resultados finales fueron reportados por Jacobson et al el año 2014 (15) responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen, pues fue diseñado para analizar la eficacia de simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación con placebo/IFN-PEG/RBV en pacientes infectados con el VHC-1, previamente no tratados, independientemente de su genotipo específico o la presencia de la mutación Q80K.

Según su diseño este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (2:1), multicéntrico (13 países), controlado con placebo, en paralelo y doble ciego. En el mismo, la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, adultos infectados con el VHC-1, con niveles plasmáticos de ARN del VHC >10,000 UI/ml, sin tratamiento previo para la infección por VHC y sin signos ecográficos de carcinoma hepatocelular.

Entre los criterios de exclusión se incluyeron los siguientes: insuficiencia hepática o cualquier enfermedad hepática no relacionada con el VHC; co-infección con el VIH, el



virus de la hepatitis B, u otro genotipo distinto al VHC-1; anomalías de laboratorio significativas; cualquier otra comorbilidad activa; y pacientes varones o mujeres que estaban o estaban planeando concebir. La variable desenlace primaria fue la tasa de RVS a la semana 12 (RVS12). La RVS a la semana 24 fue una variable desenlace secundaria.

En este estudio se seleccionaron 481 pacientes, de los cuales solo 395 fueron enrolados por cumplir los criterios de selección del estudio. De estos, un paciente no llegó a recibir tratamiento por presentar una comorbilidad, por lo que 394 fueron aleatorizados para recibir simeprevir/IFN-PEG/RBV (Intención a tratar [ITT], 264) o placebo/IFN-PEG/RBV (ITT, 130), hasta su muerte, abandono del estudio, toxicidad inaceptable, adherencia incompleto, retiro del consentimiento informado o completar las 72 semanas del seguimiento. Las dosis administradas de estos tratamientos fueron dosis estándar de simeprevir (150 mg una vez al día, por vía oral), IFN-PEG alfa 2a (180 ug/semana, por vía subcutánea) y RBV (1,000 mg/día o 1,200 mg/día, por vía oral, dependiendo de su peso corporal, <75 kg o ≥75 kg, respectivamente). Los pacientes en el grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV recibieron simeprevir junto con IFN-PEG/RBV durante 12 semanas, seguido de solo IFN-PEG/RBV durante 12 semanas o 36 semanas. De acuerdo con los criterios para la terapia guiada por respuesta, el tratamiento se detuvo en la semana 24 si los niveles plasmático de ARN del VHC disminuían a <25 UI/ml (indetectable o detectable) a la semana 4 y a niveles indetectables de <25 UI/ml a la semana 12 o continuaron con IFN-PEG/RBV hasta la semana 48 si no cumplían con estos criterios. Los pacientes en el grupo placebo/IFN-PEG/RBV recibieron placebo más IFN-PEG/RBV durante las primeras 12 semanas, seguido de solo IFN-PEG/RBV durante 36 semanas. Todos los pacientes en el grupo placebo continuaron esta combinación hasta la semana 48. Independientemente del resultado del tratamiento, todos los pacientes de ambos grupos fueron seguidos hasta cumplir 72 semanas del inicio del tratamiento. Dicho esto es importante resaltar que en este estudio la mutación Q80K no fue considerada un criterio de selección por lo que algunos participantes de los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV no fueron secuenciados para detectar esta mutación (2/264 y 1/130, respectivamente), mientras que en aquellos que dieron positivo al VHC-1a y negativo a la mutación Q80K fueron la mayoría de los pacientes enrolados ambos grupos (59% y 59%, respectivamente), habiéndose encontrado solo un participante infectados con el VHC-1b positivo a la mutación Q80K enrolado en el grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV.

Con respecto a la eficacia del tratamiento, los investigadores de este estudio reportaron que con referencia a la variable desenlace estándar, la RVS24, se encontraron diferencias marginalmente significativas favorables al grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV versus placebo/IFN-PEG/RBV (83% vs. 60%; diferencia ponderada 18.1%; IC al 95%, -0.4 a 36.6; valor *p*, 0.0253). Sin embargo, cuando se analizó la variable desenlace enmendada, la RVS12, las diferencias encontradas fueron significativamente mayores y favorables al grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV versus placebo/IFN-PEG/RBV (80% vs. 50%; diferencia ponderada 29.3%; IC al 95%,



20.1 a 38.6; valor p , <0.0001). Adicionalmente este estudio reportó que una proporción significativamente mayor de pacientes de grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV versus placebo/IFN-PEG/RBV alcanzaron una RVR (, 80% vs 12%). Ahora es muy importante resaltar que cuando se analizaron las diferencias de tasas de RVS12 clasificando a los pacientes según genotipo y positividad a la mutación Q80K los resultados permanecieron favorables en los pacientes genotipo VHC-1a mutación Q80K negativo (RVS12, 85% vs 44%; diferencia, 44.6%; IC al 95%, 26.5 a 62.6; valor p , <0.0001) y genotipo VHC-1b (RVS12, 90% vs 52%; diferencia, 42.1%; IC al 95%, 26.5 a 57.6; valor p , <0.0001), más no en el grupo de pacientes VHC-1a mutación Q80K positivo (RVS12, 52% vs 53%; diferencia, 1.3%; IC al 95%, -23.7 a 26.3; valor p , 0.9199). En cambio en el análisis diferenciado según puntajes METAVIR en todos los casos se encontraron diferencias estadísticamente favorables al grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV versus placebo/IFN-PEG/RBV: puntajes F0-F2 (RVS12, 83% vs. 60%; diferencia, 31.1%; IC al 95%, 20.3 a 41.9; valor p , 0.0002), puntaje F3-F4 (RVS12, 58% vs 29%; diferencia, 40.9%; IC al 95%, 29.5 a 52.2; valor p , <0.0001).

Con respecto a otras variables desenlace, los investigadores reportaron que al comparar los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. placebo/IFN-PEG/RBV se encontraron las siguientes diferencias favorables al grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV en términos de tasas de fracaso al tratamiento, definido como niveles plasmáticos de ARN del VHC detectables al final del tratamiento (9% vs. 34%), tasas de interrupción del tratamiento en la semana 12, 24 o 36 (5% vs 28%), tasas de interrupción de tratamiento pero solo de simeprevir o placebo a la semana 4 (5% vs 64%), recaída viral (9% vs 21%) y recaída viral dentro de las 12 semanas después de finalizar el tratamiento (95% de 21 pacientes del grupo Simeprevir y 89% de 18 en el grupo de placebo).

Con respecto a la seguridad del tratamiento en general las frecuencias de eventos adversos fueron similares entre los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV durante las primeras 12 semanas de tratamiento (grado 1 o 2, 72% vs 65%; grado 3, 20% vs 26%; grado 4, 3% vs 3%; eventos adversos serios, 3% vs 4%) y durante todo el tratamiento (grado 1 o 2, 69% vs 58%; grado 3, 25% vs 33%; grado 4, 3% vs 5%; eventos adversos serios, 4% vs 6%). De la misma manera las tasas de abandono por eventos adversos fueron similares entre los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV durante las primeras 12 semanas de tratamiento (suspensión permanente solo de simeprevir o placebo por eventos adversos, $<1\%$ vs $<1\%$; suspensión permanente de todas las drogas por eventos adversos, 3% vs 2%) y durante todo el tratamiento (suspensión permanente solo de simeprevir o placebo por eventos adversos, $<1\%$ vs $<1\%$; suspensión permanente de todas las drogas por eventos adversos, 3% vs 2%). En general los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron fatiga (42% vs 41%) y cefalea (33% vs 39%). Los eventos adversos de especial interés (según ensayos clínicos previos) más frecuentemente reportados durante las primeras 12 semanas y durante todo el tratamiento en los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV fueron bilirrubinas incrementadas (9% vs 4%; 9% vs 5%, respectivamente), rash (27% vs 25%; 34% vs

32%, respectivamente), prurito (24% vs 13%; 30% vs 20%, respectivamente), reacciones de fotosensibilidad (3% vs. <1%; 3% vs. <1%, respectivamente), neutropenia (19% vs 11%; 24% vs 18%, respectivamente), anemia (16% vs 11%; 20% vs 21%, respectivamente). Finalmente, en este estudio no se reportaron muertes en ninguno de los grupos.

Con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que se trata del primer ensayo clínico de fase III disponible en la literatura en el que se comparó simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. placebo/IFN-PEG/RBV en pacientes crónicamente infectados con el VHC-1 sin tratamiento previo, con la particularidad de que en el mismo se trató a todos los participantes con IFN-PEG alfa 2a; 2) que el principal hallazgo de este estudio fue demostrar que simeprevir/IFN-PEG/RBV efectivamente constituía un tratamiento más eficaz que placebo/IFN-PEG/RBV en el manejo de los pacientes crónicamente infectados con el VHC-1 en términos de RVS12 y RVS24, aunque dicho beneficio se restringe específicamente a pacientes infectados con el VHC-1a negativos a la mutación Q80K o infectados con el VHC-1b; 3) que dicho beneficio era aún mayor mientras mayor la evidencia de fibrosis; 4) que el beneficio encontrado a favor de simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Placebo/IFN-PEG/RBV se podía evidenciar también en menores tasas de fracaso al tratamiento y menores tasas de interrupción del tratamiento; 5) que en términos de seguridad en este estudio se encontró que simeprevir/IFN-PEG/RBV no empeoraba la incidencia de eventos adversos atribuibles a placebo/IFN-PEG/RBV.



Estudio QUEST-2 – “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”, 2014.



Este estudio cuyos resultados finales fueron reportados por Manns et al el año 2014 (16) responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que si bien en el mismo se incluyeron participantes infectados con el VHC-1a negativos a la mutación Q80K y participantes infectados con el VHC-1b, el estudio fue diseñado para analizar la eficacia de simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación con placebo/IFN-PEG/RBV en pacientes infectados con el VHC-1, previamente no tratados, independientemente de su genotipo específico o la presencia de la mutación Q80K. Adicionalmente, a diferencia del estudio QUEST-1, en este estudio los pacientes fueron tratados IFN-PEG alfa 2a o 2b, y no solo con IFN-PEG alfa 2a. Al respecto es importante precisar que la aleatorización estratificada según el tipo de IFN-PEG a administrar, solo se permitió en los países de Europa, más no en los países de Norteamérica o Suramérica que participaron en el estudio debido a que ambos IFN-PEG no contaban con licencias de comercialización en todos los países.

Según su diseño este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (2:1), multicéntrico (14 países), controlado con placebo, en paralelo, doble ciego. En el mismo la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años adultos diagnosticados con hepatitis crónica por el VHC-1, con niveles plasmáticos de ARN del VHC >10,000 UI/ml, sin tratamiento previo para la infección por VHC, sin signos ecográficos de carcinoma hepatocelular. Entre los criterios de exclusión se incluyeron los siguientes: descompensación hepática o cualquier enfermedad hepática no relacionada con el VHC; co-infección con el VIH, el virus de la hepatitis B, u otro genotipo distinto al VHC-1; y pacientes varones o mujeres que estaban planeando concebir. En este estudio la variable desenlace primaria fue de inicio la tasa de participantes que alcanzaron una RVS12.

De acuerdo con los resultados finales del estudio publicado por Manns et al en el año 2014 (16) en este estudio se seleccionaron 474 pacientes, de los cuales 393 fueron enrolados por cumplir los criterios de selección del estudio. De estos, dos pacientes no llegaron a recibir tratamiento por presentar una comorbilidad, por lo que 391 fueron aleatorizados para recibir simeprevir/IFN-PEG/RBV (Intención a tratar [ITT], 257) o placebo/IFN-PEG/RBV (ITT, 134), hasta su muerte, abandono el estudio, toxicidad inaceptable, adherencia incompleto, retiro del consentimiento informado o completar las 72 semanas del seguimiento. Las dosis administradas de estos tratamientos fueron dosis estándar de simeprevir (150 mg una vez al día, por vía oral), IFN-PEG alfa 2a (180 ug/semana, por vía subcutánea) o IFN-PEG alfa 2b (0.5 ml de 50 ug, 80 ug, 100 ug, 120 ug o 150 ug administrados a 1.5 ug/kg de peso, por vía subcutánea) y RBV (1,000-1,200 mg/día o 800-1400 mg/día según la licencia de país, por vía oral, dependiendo de su peso corporal, <75 kg o ≥75 kg, respectivamente). Los pacientes en el grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV recibieron simeprevir junto con IFN-PEG/RBV durante 12 semanas, seguido de solo IFN-PEG/RBV durante 12 semanas o 36 semanas. De acuerdo con los criterios para la terapia guiada por respuesta, el tratamiento se detuvo en la semana 24 si los niveles plasmático de ARN del VHC disminuían a <25 UI/ml (indetectable o detectable) a la semana 4 y a niveles indetectables de <25 UI/ml a la semana 12 o continuaron con IFN-PEG/RBV hasta la semana 48 si no cumplían con estos criterios. Los pacientes en el grupo placebo/IFN-PEG/RBV recibieron placebo más IFN-PEG/RBV durante las primeras 12 semanas, seguido de solo IFN-PEG/RBV durante 36 semanas. Todos los pacientes en el grupo placebo continuaron esta combinación hasta la semana 48. Independientemente del resultado del tratamiento todos los pacientes de ambos grupos fueron seguidos hasta cumplir 72 semanas del inicio del tratamiento. En este estudio todos los pacientes fueron tamizados para la mutación Q80K encontrándose que en aquellos que dieron positivo al VHC-1a la mayoría dieron negativo a la mutación Q80K en ambos grupos (74% y 70%, respectivamente), mientras que solo un participante positivo al VHC-1a dio positivo a la a la mutación Q80K, habiendo sido enrolado en el grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV.



Con respecto a la eficacia del tratamiento los investigadores de este estudio reportaron que en general se encontraron diferencias significativas en términos de RVS12 favorables al grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Placebo/IFN-PEG/RBV (81% vs. 50%; diferencia, 32.2%; IC al 95%, 23.3 a 41.2; valor p , <0.0001). Sin embargo, cuando se analizó las diferencias en RVS12 clasificando a los pacientes según genotipo y positividad a la mutación Q80K los resultados permanecieron favorables simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. placebo/IFN-PEG/RBV en los pacientes genotipo VHC-1a mutación Q80K negativo (RVS12, 82% vs 43%; diferencia, 58.2%; IC al 95%, 39.3 a 77.1; valor p , <0.0001) y genotipo VHC-1b (RVS12, 82% vs 53%; diferencia, 36.7%; IC al 95%, 21.9 a 51.6; valor p , <0.0001), más no en el grupo de pacientes VHC-1a mutación Q80K positivo (RVS12, 75% vs 50%; diferencia, 24.6%; IC al 95%, -17.3 a 66.6; valor p , 0.2492). En cambio en el análisis diferenciado según puntajes METAVIR en todos los casos se encontraron diferencias estadísticamente favorables al grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Placebo/IFN-PEG/RBV: puntajes F0-F2 (RVS12, 85% vs. 51%; diferencia, 37.8%; IC al 95%, 26.0 a 49.6; valor p , <0001), puntaje F3-F4 (RVS12, 66% vs 47%; diferencia, 48.3%; IC al 95%, 36.4 a 60.3; valor p , <0.0001). Ahora con respecto a otras variables desenlace los investigadores reportaron que al comparar los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Placebo/IFN-PEG/RBV se encontraron las siguientes diferencias favorables al grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV en términos de tasas de fracaso al tratamiento, definido como niveles plasmáticos de ARN del VHC detectables al final del tratamiento (7% vs. 32%), tasas de interrupción del tratamiento en la semana 12, 24 o 36 (4% vs 28%), recaída viral (13% vs 24%) y RVR (79% vs. 13%).



Con respecto a la seguridad del tratamiento en general las frecuencias de eventos adversos fueron similares entre los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV durante las primeras 12 semanas de tratamiento (grado 1 o 2, 70% vs 73%; grado 3, 21% vs 22%; grado 4, 4% vs 2%; eventos adversos serios, 2% vs 1%) y durante todo el tratamiento (grado 1 o 2, 64% vs 64%; grado 3, 27% vs 31%; grado 4, 6% vs 4%; eventos adversos serios, 6% vs 7%). De la misma manera las tasas de abandono por eventos adversos fueron similares entre los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV durante las primeras 12 semanas de tratamiento (suspensión permanente solo de simeprevir o placebo por eventos adversos, <1% vs <1%; suspensión permanente de todas las drogas por eventos adversos, <1% vs 0%) y durante todo el tratamiento (suspensión permanente solo de simeprevir o placebo por eventos adversos, <1% vs <1%; suspensión permanente de todas las drogas por eventos adversos, <1% vs 0%). En general los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron cefalea (39% vs 37%), fatiga (37% vs 42%), pirexia (31% vs 40%) y síntomas similares a la influenza (26% vs 26%). Los eventos adversos de especial interés (según ensayos clínicos previos) más frecuentemente reportados durante las primeras 12 semanas y durante todo el tratamiento en los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV fueron bilirrubinas incrementadas (9% vs 2%; 9% vs 2%, respectivamente), prurito (19% vs 15%; 26% vs 27%, respectivamente), rash (24% vs 11%; 27% vs 20%, respectivamente), reacciones de



fotosensibilidad (4% vs. <1%; 4% vs. <1%, respectivamente), neutropenia (16% vs 18%; 21% vs 27%, respectivamente), anemia (14% vs 16%; 21% vs 28%, respectivamente). Finalmente, en este estudio no se reportaron muertes en ninguno de los grupos.

Con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que básicamente confirmó los hallazgos del estudio QUEST-1 demostrando que simeprevir/IFN-PEG/RBV representa una alternativa de tratamiento más eficaz y por lo menos tan o más segura que placebo/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes crónicamente infectados con el VHC-1 sin tratamiento previo; 2) que este estudio confirma simeprevir/IFN-PEG/RBV no representa un tratamiento más eficaz que placebo/IFN-PEG/RBV en el manejo de los pacientes crónicamente infectados con el VHC-1a positivos a la mutación Q80K, más sí en aquellos infectados con el VHC-1a negativos a la mutación Q80K o infectados con el VHC-1b; 3) que dicho beneficio es aún mayor mientras mayor la evidencia de fibrosis; 4) que el beneficio encontrado a favor de simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Placebo/IFN-PEG/RBV se podía evidenciar también en menores tasas de fracaso al tratamiento y menores tasas de interrupción del tratamiento, y mayores tasas de RVR.



Estudio CONCERTO-1 – “Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial”, 2014.

Este estudio cuyos resultados finales fueron reportados por Hayashi et al, el año 2014 (14) responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen debido a que en este estudio casi la totalidad (98.4%) de los participantes estaban infectados por el VHC-1b por lo que los participantes no fueron tamizados para descartar la mutación Q80K y se excluyeron a los pacientes con cirrosis hepática.



Según su diseño este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (2:1), controlado con placebo, en paralelo, doble ciego. En el mismo, la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes adultos de 20-70 años de edad, con diagnóstico confirmado de hepatitis crónica por el VHC-1, con niveles plasmáticos de ARN del VHC >5,000 UI/ml, sin tratamiento previo para la infección por VHC. Los criterios de exclusión fueron cirrosis hepática, injuria hepática o cualquier enfermedad hepática no relacionada con el VHC; co-infección con el VIH, el virus de la hepatitis B, u otro genotipo distinto al VHC-1; y pacientes varones o mujeres que estaban o estaban planeando concebir. En este estudio la variable desenlace primaria fue la tasa de participantes que alcanzaron una RVS a la semana 12 del enrolamiento (RVS12), mientras que entre las variables secundarias se incluyeron las RVS24, RVR, relapso viral y eventos adversos.

De acuerdo con los resultados finales del estudio publicados Hayashi et al el año 2014 (14) en este estudio se seleccionaron 223 pacientes, de los cuales 188 fueron enrolados (el 98.4% infectados con el VHC-1b) por cumplir los criterios de selección del estudio. De estos, cinco pacientes no llegaron a recibir tratamiento, por lo que 183 fueron aleatorizados para recibir simeprevir/IFN-PEG/RBV (Intención a tratar [ITT], 123) o placebo/IFN-PEG/RBV (ITT, 60), hasta su muerte, abandono del estudio, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento informado o completar las 72 semanas del seguimiento. Las dosis administradas de estos tratamientos fueron dosis bajas de simeprevir (100 mg una vez al día, por vía oral) y dosis estándar de IFN-PEG alfa 2a y RBV. Los pacientes en el grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV recibieron simeprevir junto con IFN-PEG/RBV durante 12 semanas, seguido de solo IFN-PEG/RBV durante 12 semanas o 36 semanas. De acuerdo con los criterios para la terapia guiada por respuesta, el tratamiento se detuvo en la semana 24 si los niveles plasmático de ARN del VHC disminuían a <25 UI/ml (indetectable o detectable) a la semana 4 y a niveles indetectables de <25 UI/ml a la semana 12 o continuaron con IFN-PEG/RBV hasta la semana 36 si no cumplían con estos criterios. Los pacientes en el grupo placebo/IFN-PEG/RBV recibieron placebo más IFN-PEG/RBV durante las primeras 12 semanas, seguido de solo IFN-PEG/RBV durante 36 semanas. Todos los pacientes en el grupo placebo continuaron esta combinación hasta la semana 48. Independientemente del resultado del tratamiento todos los pacientes de ambos grupos fueron seguidos hasta cumplir 72 semanas del inicio del tratamiento. Dicho esto, a diferencia de los estudios QUEST-1 y QUEST-2 en este estudio ningún paciente fue tamizado para la mutación Q80K y a priori se excluyeron a todos los pacientes con cirrosis.



Con respecto a la eficacia del tratamiento los investigadores de este estudio reportaron que en general se encontraron diferencias significativas favorables al grupo simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. placebo/IFN-PEG/RBV tanto en términos de RVS12 (88.6% vs. 61.7%; valor p , <0.0001) como en términos de RVS24 (88.6% vs. 56.7%; valor p , <0.0001), tasas de respuesta al tratamiento a la semana 4 (84.4% vs. 13.3%; valor p , <0.0001), tasas de respuesta al tratamiento a la semana 12 (99.2% vs. 68.5%; valor p , <0.0001), tasas de recaída viral (7.6% vs 30.6%; valor p , <0.0001) y tasas de interrupción de tratamiento por falta de RVS (0.8% vs. 40.0%; valor p , <0.0001).



Con respecto a la seguridad, al comparar los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV se encontraron tasas similares de eventos adversos de grado 1 o 2 (72.4% vs 66.7%), eventos adversos severos (3.3% vs. 10.0%), modificación de dosis por eventos adversos asociados a IFN-PEG (38.2% vs 40.0%) o RBV (54.5% vs. 45.0%). Los eventos adversos de especial interés (según ensayos clínicos previos) más frecuentemente reportados durante todo el tratamiento en los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y placebo/IFN-PEG/RBV fueron bilirrubinas incrementadas (22.8% vs 10.0%), rash (57.7% vs 70.0%), prurito (30.1% vs 31.7%), reacciones de fotosensibilidad (1.6% vs. 0%), neutropenia (78.9% vs 81.7%), anemia (78.9% vs 75.0%) y eventos adversos gastrointestinales (43.1% vs. 63.3%). Finalmente, en este estudio no se reportaron muertes en ninguno de los grupos.

Ahora, con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que básicamente confirmó los hallazgos de los estudios QUEST-1 y QUEST-2 demostrando que simeprevir/IFN-PEG/RBV representa una alternativa de tratamiento más eficaz y por lo menos tan o más segura que placebo/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes crónicamente infectados con el VHC-1b sin tratamiento previo; 2) que el beneficio encontrado a favor de simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. Placebo/IFN-PEG/RBV en pacientes infectados con el VHC-1b se podía evidenciar también en menores tasas de recaída viral y tasas de interrupción de tratamiento por falta de RVS.

PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO (CON RESPUESTA NULA, PARCIAL O RECAÍDA)

i. Evaluación de tecnología sanitaria

NICE Evaluación de Tecnología TA331: Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipos 1 y 4 (38).

Esta evaluación de tecnología sanitaria publicada por NICE en febrero del año 2015, recomienda simeprevir, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en combinación con IFN-PEG/RBV en el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica, genotipo 1 o 4, incluyendo a las personas con o sin cirrosis.

Se reportaron nueve ensayos clínicos, incluyendo tres ensayos clínicos no controlados (estudios RESTORE, C212 y COSMOS), dos ensayos fase II-2b (estudios PILLAR y ASPIRE) y cuatro ensayos clínicos de fase III (estudios QUEST-1, QUEST-2, PROMISE y ATTAIN). De estos, solo el estudio ATTAIN fue realizado comparando directamente simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. telaprevir/IFN-PEG/RBV en pacientes infectados con el genotipo 1 previamente tratados, por lo que será analizado en detalle en la sección de ensayos clínicos de este dictamen. Aunque aquí cabe precisar que para esta ETS sólo se dispusieron de los resultados interinos del estudio ATTAIN, según los cuales simeprevir/IFN-PEG/RBV representaba una alternativa de tratamiento no inferior (valor $p < 0.001$) a telaprevir/IFN-PEG/RBV en términos de RVS a las 12 semanas del tratamiento (39). A pesar de ello se observó que tanto simeprevir/IFN-PEG/RBV como telaprevir/IFN-PEG/RBV se asociaron con un deterioro significativo de la calidad de vida de los pacientes (específicamente en los puntajes EQ-5D y de fatiga) en diferentes puntos durante y después del tratamiento.

Adicionalmente, el fabricante presentó dos meta-análisis en red (NMA), uno enfocado en pacientes no tratados y otro enfocado en pacientes previamente tratados, comparando en ambos casos diferentes esquemas de tratamiento, incluyendo simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV. En el caso del NMA enfocado en

los pacientes previamente tratados el mismo ya fue resumido en la sección de meta-análisis. El NMA no encontró mayores diferencias en las tasas de RVS a las 12 semanas atribuibles a simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV, aunque sí encontró que simeprevir/IFN-PEG/RBV se asociaba a un menor riesgo de anemia, rash, prurito e interrupciones del tratamiento por eventos adversos.

En el estudio PROMISE, la tasa de abandonos por eventos adversos tratados con simeprevir/IFN-PEG/RBV fue de 0.4% mientras que la tasa de abandonos por eventos adversos tratados con placebo/IFN-PEG/RBV fue de 0.0%. Con respecto a la seguridad de simeprevir vs telaprevir es importante resaltar que el fabricante presentó los datos del estudio ATTAIN, según el cual las personas con VHC-1 tratadas con simeprevir/IFN-PEG/RBV presentaron en general menos eventos adversos y menos abandonos por eventos adversos que los pacientes tratados con telaprevir/IFN-PEG/RBV.

Finalmente, con respecto a la relevancia de esta evidencia para la pregunta PICO de interés de este dictamen debemos resaltar los siguientes hallazgos de NICE: 1) que la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de simeprevir/IFN-PEG/RBV en pacientes no respondedores IFN-PEG/RBV en comparación con telaprevir/IFN-PEG/RBV proviene del estudio ATTAIN, donde se ha evaluado de manera directa estas alternativas de tratamiento; 3) que la mejor evidencia disponible sugiere que simeprevir/IFN-PEG/RBV representa una alternativa de tratamiento más eficaz y segura que IFN-PEG/RBV, sin embargo, no existe evidencia suficiente que permita llegar a una conclusión de simeprevir/IFN-PEG/RBV represente una alternativa de tratamiento más eficaz y segura que telaprevir/IFN-PEG/RBV.

ii. Revisiones sistemáticas

Taleb et al – “A network meta-analysis to compare simeprevir with boceprevir and telaprevir in combination with peginterferon- α and ribavirin in patients infected with genotype 1 Hepatitis C virus”, 2015 (33). En este estudio los investigadores reportaron un meta-análisis en red de los resultados de siete estudios, incluyendo seis estudios controlados con IFN-PEG/RBV para comparar telaprevir/IFN-PEG/RBV vs simeprevir/IFN-PEG/RBV. En el mismo se analizaron las siguientes dosis estos tratamientos: SMV12PR48 (simeprevir por 12 semanas + IFN-PEG/RBV por 48 semanas), SMV12PR24 (simeprevir por 12 semanas + IFN-PEG/RBV por 24 semanas), T12PR48 (telaprevir por 12 semanas + IFN-PEG/RBV por 48 semanas), T12PR24 (telaprevir por 12 semanas + IFN-PEG/RBV por 24 semanas)

De acuerdo con los resultados de este network meta-análisis cuando se comparó simeprevir/IFN-PEG/RBV vs telaprevir/IFN-PEG/RBV en términos de tasas de RVS a las 12 semanas, estos investigadores encontraron odds ratios que iban desde un mínimo de 1.04 (Intervalo de Confianza [IC] al 95%, 0.78 a 1.38; valor p no reportado)

para SMV12PR48 vs. T12PR24 hasta un máximo de 1.37 (IC al 95%, 0.60 a 3.09; valor p no reportado) para SMR12PR24/48 vs. T12PR24. Asimismo en términos de seguridad, estos investigadores reportaron que al comparar simeprevir/IFN-PEG/RBV vs telaprevir/IFN-PEG/RBV, el primero se asoció con un menor riesgo de anemia, rash, prurito e interrupciones del tratamiento por eventos adversos. Específicamente al comparar SMV12PR24/48 vs. T12PR24 los odds ratios variaron de 0.34 (IC al 95%, 0.18 a 0.63; valor p no reportado) para prurito hasta 0.39 (IC al 95%, 0.19 a 0.80; valor p no reportado) para anemia. Mientras que los odds ratio para interrupciones del tratamiento variaron desde 0.22 (IC al 95%, 0.05 a 1.00; valor p no reportado) al comparar SMV12PR24/48 vs T12PR48 hasta 0.45 (IC al 95%, 0.24 a 0.80; valor p no reportado) al comparar SMV12PR48 vs T12PR48.

Con respecto a la relevancia de este network meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen, cabe resaltar lo siguiente: 1) Que según los resultados de este network meta-análisis la evidencia disponible no sugiere que en el caso de los pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados simeprevir/IFN-PEG/RBV se asocie con mayores tasas de RVS a las 12 semanas que telaprevir/IFN-PEG/RBV; 2) sin embargo, este estudio sí sugiere que simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación telaprevir/IFN-PEG/RBV se asocia con un riesgo significativamente menor de anemia, rash, prurito e interrupciones del tratamiento por eventos adversos; 3) que debido a que este network meta-análisis incluyó un estudio que comparó directamente simeprevir/IFN-PEG/RBV vs telaprevir/IFN-PEG/RBV, y que como bien resalta este estudio en su discusión la forma más robusta de evaluar la eficacia relativa entre tratamientos es la comparación directa, el valor agregado de este estudio es mínimo para el caso específico de los pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados.



iii. Ensayos clínicos

El estudio **PROMISE (18)** reportado por Forns et al en el 2014, es un ensayo clínico aleatorizado de fase III doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la seguridad y eficacia de simeprevir /INF-PEG/RBV en pacientes que habían tenido tratamiento previo con esquemas que incluían INF-PEG. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1) a los grupos de simeprevir/INF-PEG/RBV (n=260) o a placebo/INF-PEG/RBV (n=133). Los pacientes en el grupo simeprevir/INF-PEG/RBV recibieron simeprevir más INF-PEG/RBV durante 12 semanas, seguido de solo INF-PEG/RBV durante 12 semanas o 36 semanas. El grupo control recibió placebo/INF-PEG/RBV por 36 semanas.

Los resultados mostraron que simeprevir/INF-PEG/RBV fue significativamente superior al placebo/INF-PEG/RBV, con tasas de RVS a las 12 semanas de 79.2% versus 36.1% respectivamente (Diferencia de 43.8% IC 95% 34.6-53.0, $p < 0.001$). Las tasas de falla y de recaída fueron menores en el grupo de simeprevir/INF-PEG/RBV (3.1% y 18.5%) comparado con el grupo control (27.1% y 18.5%). En cuanto a los eventos adversos, no hubo diferencia entre ambos grupos, siendo la mayoría eventos grado

1/2. La prevalencia de anemia, rash, fatiga y disminución de la funcionalidad fueron similar para ambos grupos.

Los investigadores concluyeron que en los pacientes que había recaído luego de haber recibido tratamiento previo basados en IFN-PEG/RBV, el tratamiento con simeprevir/IFN-PEG/RBV fue bien tolerado, con tasas de RVS a las 12 semanas de 79.2%.

Estudio **ATTAIN**. Este estudio cuyos resultados interinos fueron reportado por Scott et al el año 2014 (39) y cuyos resultados finales fueron reportados por Reddy et al el año 2015 (40) responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen debido a que este estudio fue diseñado como un ensayo clínico de no inferioridad (y no de superioridad lo cual sería lo ideal para responder a la pregunta de este dictamen) y porque en el mismo no se incluyeron pacientes que recayeran al tratamiento con IFN-PEG/RBV (incluyéndose solo pacientes respondedores parciales o nulos) y más de la mitad de los participantes enrolados tenían fibrosis no significativas (F2 o menor).

Según su diseño este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III de no inferioridad, multicéntrico (24 países), aleatorizado (1:1), controlado, en paralelo, doble ciego. En el mismo, la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes adultos >18 años de edad, con diagnóstico confirmado de hepatitis crónica por el VHC-1, con niveles plasmáticos de ARN del VHC >10,000 UI/ml, que respondieron parcialmente o no respondieron al tratamiento estándar con IFN-PEG/RBV. En este estudio la variable desenlace primaria fue la tasa de participantes que alcanzaron una RVS a la semana 12 de terminado el tratamiento (RVS12) y el margen de no inferioridad fue establecido en un 12%. Entre las variables secundarias se incluyeron: respuesta viral rápida (RVR o ARN del VHC indetectable a las 4 semanas de terminado el tratamiento), relapso viral (ARN del VHC detectable >100 IU/mL luego de haber sido <25 IU/mL), eventos adversos, entre otras.

De acuerdo con los resultados finales del estudio publicados por Reddy et al el año 2014 (40) en este estudio se tamizaron 1034 pacientes, de los cuales 771 fueron enrolados por cumplir los criterios de selección del estudio. De estos, 8 participantes fueron excluidos sin recibir tratamiento por lo que solo 763 fueron aleatorizados para recibir simeprevir/IFN-PEG/RBV (Intención a tratar [ITT], 385) o telaprevir/IFN-PEG/RBV (ITT, 386) para luego ser seguidos hasta su muerte, abandono el estudio, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento informado o completar las 72 semanas del seguimiento. Las dosis administradas de estos tratamientos fueron dosis estándar de simeprevir (150 mg una vez al día, por vía oral) o telaprevir (750 mg tres veces al día, por vía oral) en combinación con dosis estándar de IFN-PEG alfa 2a y RBV. Los participantes en ambos grupos recibieron simeprevir o telaprevir junto con IFN-PEG/RBV durante 12 semanas, seguido de solo IFN-PEG/RBV durante 48 semanas. Independientemente del resultado del tratamiento todos los pacientes de ambos grupos fueron seguidos hasta cumplir 72 semanas del inicio del tratamiento.



Con respecto a la eficacia del tratamiento, los investigadores de este estudio reportaron haber probado la hipótesis de no inferioridad al comparar las RVS12 de los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir /IFN-PEG/RBV (análisis ITT, 54% vs. 55%; diferencia, -1.1%; IC al 95%, -7.8% a 5.5%; valor *p* de la hipótesis de no inferioridad, <0.0001), encontrando resultados similares tanto en el subgrupos de previamente no respondedores (análisis ITT, 44% vs. 46%; diferencia, -2.8%; IC al 95%, -11.3% a 5.8% como en el subgrupo de previamente respondedores parciales (análisis ITT, 70% vs. 68%; diferencia, 1.5%; IC al 95%, -9.0% a 12.0%). Con respecto a las demás variables de desenlace, los investigadores reportaron haber encontrado estadísticas muy similares entre ambos grupos en términos de RVR (análisis ITT, 55% vs. 49%; diferencia, 6.8%; IC al 95%, -0.7% a 14.3%), falla al tratamiento (análisis ITT, 34% vs. 32%; diferencia, 2.0%; IC al 95%, -4.7% a 8.7%) y relapso viral (análisis ITT, 17% vs. 17%; diferencia, 0.7%; IC al 95%, -6.4% a 7.1%). Adicionalmente de este estudio vale la pena rescatar los resultados del análisis diferenciado según la severidad de la fibrosis (puntajes METAVIR) y según el genotipo del VHC infectante (incluyendo la positividad a la mutación Q80K). De acuerdo con el análisis desagregado según genotipo tampoco se encontraron diferencias al comparar los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV en términos de RVS12 en el subgrupo de participantes infectados por el VHC-1a negativos a la mutación Q80K (análisis ITT, 44% vs. 40%) ni en el subgrupo de participantes infectados por el VHC-1b (análisis ITT, 64% vs. 67%). De acuerdo con el análisis desagregado según puntaje METAVIR tampoco se encontraron diferencias entre los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV en términos de RVS12 en los subgrupos de participantes con puntajes METAVIR F0-F2 (análisis ITT, 61% vs. 60%), participantes con puntajes METAVIR F3 (análisis ITT, 53% vs. 51%) ni en los participantes con puntajes METAVIR F4 (análisis ITT, 35% vs. 37%). Y por último, en el análisis desagregado según evidencia de cirrosis tampoco se encontraron diferencias al comparar los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV en términos de RVS12 en el subgrupo negativos a cirrosis (análisis ITT, 59% vs. 59%) ni en el subgrupo de participantes positivos a cirrosis (análisis ITT, 34% vs. 39%).

Con respecto a la seguridad al comparar los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV se encontraron tasas muy altas pero similares de eventos adversos de cualquier grado de severidad (92% vs 97%), no encontrando mayores diferencias en términos de eventos adversos de grado 1 o 2 (69% vs 69%), eventos adversos de grado 3 (19% vs 22%), eventos adversos de grado 4 (4% vs 5%), eventos adversos severos (2% vs. 9%) y eventos severos fatales (0% vs <1%). Los eventos adversos de especial interés (según ensayos clínicos previos) más frecuentemente reportados durante todo el tratamiento en los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV fueron rash (21% vs 31%), prurito (32% vs 44%), reacciones de fotosensibilidad (2% vs. <1%), neutropenia (18% vs 14%), anemia (13% vs 38%), disnea (7% vs 9%) y bilirrubinas incrementadas (8% vs 7%). Finalmente, tampoco se encontraron mayores diferencias entre los grupos simeprevir/IFN-PEG/RBV y

telaprevir/IFN-PEG/RBV en cuanto a las tasas de interrupción del tratamiento por eventos adversos (3% vs 10%) ni en las tasas de interrupción de tratamiento pero solo de simeprevir o telaprevir (2% vs 8%).

Con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que se trata del primer ensayo clínico de fase III disponible en la literatura en el que se compara directamente simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. telaprevir/IFN-PEG/RBV en pacientes crónicamente infectados con el VHC-1 con tratamiento previo; 2) que a pesar de ello este estudio solo responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen debido a que este estudio se trata de un ensayo clínico de no inferioridad (y no de superioridad como hubiese sido lo ideal para los intereses de este dictamen) y porque en el mismo no se incluyeron pacientes que recayeran al tratamiento con IFN-PEG/RBV (incluyéndose solo pacientes respondedores parciales o nulos) y porque más de la mitad de los participantes enrolados tenían fibrosis no significativas (F2 o menor); 3) que el principal hallazgo de este estudio fue demostrar que simeprevir/IFN-PEG/RBV efectivamente constituía una alternativa de tratamiento no inferior a telaprevir/IFN-PEG/RBV, entendiéndose peor dentro de lo clínicamente aceptable, para el manejo de los pacientes crónicamente infectados con el VHC-1 en términos de RVS12, independientemente del genotipo y la presencia de la mutación Q80K; 4) que la eficacia no inferior de simeprevir/IFN-PEG/RBV vs. telaprevir/IFN-PEG/RBV se podía evidenciar en términos de RVS independientemente de la severidad de la fibrosis o la evidencia de cirrosis; 5) que en términos de seguridad, este estudio sugiere que simeprevir/IFN-PEG/RBV constituye una alternativa de tratamiento tan o más segura que telaprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de los pacientes crónicamente infectados con el genotipo 1.



V. DISCUSIÓN

En este dictamen se evalúa evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación con placebo/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa, con o sin tratamiento previo. En el caso de los pacientes que recibieron tratamiento previo, además se comparó simeprevir/IFN-PEG/RBV con el esquema de tratamiento telaprevir/IFN-PEG/RBV.

Al completar el análisis de evidencias se encontró que a la fecha, existe evidencia suficiente para recomendar simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento más eficaz y tan o más segura que sólo IFN-PEG/RBV, en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica, genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa, con o sin tratamiento previo. La mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad atribuible a simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación con placebo/IFN-PEG/RBV provienen de un meta-análisis (28) y tres ensayos clínicos de fase III (14-16). Dado la calidad de estos estudios, la evidencia se considera robusta.



Por otra parte, no se dispone de evidencia suficiente que sustente que la combinación simeprevir/IFN-PEG/RBV es una alternativa de tratamiento más eficaz que telaprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, genotipo 1a sin mutación Q80K o genotipo 1b, no respondedores (nulo, parcial o recaída) a terapia dual (peginterferón alfa 2a + Ribavirina), con fibrosis significativa. La mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad atribuible a simeprevir/IFN-PEG/RBV en comparación con telaprevir/IFN-PEG/RBV provienen de un ensayo clínico de fase III (40). Este estudio demostró que en el caso de los pacientes infectados con el VHC-1 que no respondieron al tratamiento estándar con IFN-PEG/RBV que fueron tratados con simeprevir/IFN-PEG/RBV, en general, no responden peor (hipótesis de no inferioridad) que al tratamiento con telaprevir/IFN-PEG/RBV desde el punto de eficacia. Adicionalmente, este estudio sugiere que los pacientes tratados con simeprevir/IFN-PEG/RBV no presentan mayores eventos adversos en comparación con los tratados con telaprevir/IFN-PEG/RBV. Sin embargo, es de resaltar que la comparación entre simeprevir/IFN-PEG/RBV y telaprevir/IFN-PEG/RBV pierde relevancia ya que el telaprevir ya no está recomendado en guías de práctica clínica internacionales publicadas en los últimos dos años debido a la mayor frecuencia de eventos adversos serios respecto a las otras alternativas de tratamiento.



Adicionalmente, en nuestra revisión se encontraron cuatro guías, dos publicadas por la OMS, en el año 2014 y actualizada en el 2016 (22, 23), una por la LAASL (25), y una publicada por la AASLD (26). Así, la OMS, en la versión 2014 de su guía (22), emitió una recomendación favorable a simeprevir/IFN-PEG/RBV listándola como alternativa de tratamiento adicional a otras disponibles para el manejo de pacientes crónicos

infectados por el VHC-1 en pacientes previamente no tratados. Sin embargo, en su versión más reciente, publicada en Abril del año 2016 (23), la OMS no incluye simeprevir/IFN-PEG/RBV como una de las alternativas de tratamiento para pacientes infectados con el genotipo 1, con o sin cirrosis, sino que incluye simeprevir en combinación con otros DAAs. Por otro lado, la guía de la LAASL solo incluyó este tratamiento como una alternativa de tratamiento en el caso de los pacientes que fallan a tratamiento previo (25). La AASLD optó por no incluir la combinación simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento (26).

En cuanto a las ETS, en el año 2015 el NICE (38) concluyó que la evidencia disponible permitía recomendar a simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento para pacientes infectados con genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o VHC-1b. Por otro lado, la misma plantea como conclusión que no existen evidencias suficientes que permita recomendar simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento más eficaz y segura que telaprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados con IFN-PEG/RBV.



A pesar de haber realizado una búsqueda exhaustiva de referencias en las bases de datos más importantes solo se encontraron un network meta-análisis y una ETS en la que se evaluó simeprevir/IFN-PEG/RBV como alternativa de tratamiento para pacientes con hepatitis C crónica infectados con el VHC-1 previamente tratados con IFN-PEG/RBV. En el caso del network meta-análisis, el mismo perdió todo su valor agregado como evidencia indirecta para este dictamen desde el momento que incluyó como mejor evidencia disponible el estudio ATTAIn, estudio cuyos hallazgos son mejor interpretados por sí solos toda vez que en el mismo se planteó directamente la comparación de la eficacia y seguridad de los tratamientos de interés de este dictamen.



A pesar de las diferentes cualidades farmacológicas que apoyan el uso de simeprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa, con o sin tratamiento previo, existen ciertas consideraciones que podrían limitar el uso de este medicamento. Entre las limitaciones para su uso se encuentran su alto costo (41, 42), la aparición de la resistencia a simeprevir (43-45) y la necesidad de hacer pruebas para buscar la mutación Q80K, que en el genotipo 1a que se presenta en 5% a 47% de los casos dependiendo de la región. En ese sentido, de acuerdo con las recomendaciones de prescripción del fabricante, se debe considerar una alternativa terapéutica distinta en pacientes infectados con el genotipo 1a con el polimorfismo Q80K o en los casos donde la prueba de polimorfismo no es accesible. Por otro lado, dado que el telaprevir/IFN-PEG/RBV, a pesar que es un esquema con buena eficacia para este tipo de pacientes, ha resultado con altas tasas de eventos adversos serios lo que ha llevado a que ya no sea recomendado en las guías de práctica clínica internacionales. Así, actualmente, al haber ingresado recientemente simeprevir en el mercado peruano y al haber sido propuesto su uso mediante la

Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015 que norma el uso de medicamentos fuera del peticionario institucional, el esquema simeprevir/IFN-PEG/RBV se presenta como una alternativa de mejor perfil de beneficio para este tipo de pacientes que el telaprevir/IFN-PEG/RBV (42), y que la terapia dual IFN-PEG/RBV, los cuales habían estado siendo proporcionados por EsSalud.

Ante el surgimiento de nuevas alternativas más eficaces pero de alto costo, va a ser importante realizar evaluaciones fármaco económicas que permitan establecer aquellas con mejor perfil de costo-efectividad. Esta información sería una herramienta útil para optar por el medicamento que le otorgue el mayor beneficio al paciente, asegurando el manejo más eficiente de los recursos.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha se disponen de evidencias suficientes para recomendar simeprevir/IFN-PEG/RBV como una alternativa de tratamiento más eficaz e igual de segura que IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes crónicos infectados con VHC-1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa, con o sin tratamiento previo.
- Asimismo, la evidencia disponible sugiere que simeprevir/IFN-PEG/RBV representa una alternativa de tratamiento no inferior a telaprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes crónicos infectados con VHC-1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa, que no respondieron al tratamiento estándar con IFN-PEG/RBV, aunque con un perfil de seguridad superior.
- La recomendación de uso de simeprevir/IFN-PEG/RBV es sólida para los genotipos 1b. Aunque este esquema también es recomendado en guías de práctica clínica para pacientes infectados con VHC con el genotipo 1a sin mutación Q80K, en el contexto peruano no se cuenta con los métodos para realizar la prueba de identificación del polimorfismo Q80K, lo que limita a este punto en el tiempo la recomendación de la combinación simeprevir/INF-PEG/RBV para pacientes con el genotipo 1a. Además, de acuerdo con las recomendaciones de prescripción del fabricante, se debe considerar una alternativa terapéutica distinta en pacientes infectados con el genotipo 1a con el polimorfismo Q80K o en los casos donde la prueba de polimorfismo no es accesible.
- A pesar de las diferentes cualidades farmacológicas que apoyan el uso de simeprevir/IFN-PEG/RBV en el manejo de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, con fibrosis significativa, con o sin tratamiento previo, existen ciertas consideraciones que podrían limitar el uso de este medicamento. Entre las limitaciones para su uso se encuentran su alto costo, la aparición de la resistencia a simeprevir y la necesidad de hacer pruebas de genotipificación para buscar la mutación Q80K.
- El esquema telaprevir/IFN-PEG/RBV es un esquema con buena eficacia para este tipo de pacientes, sin embargo, ha resultado con altas tasas de eventos adversos serios por lo que ya no está siendo recomendado en las guías de práctica clínica internacionales.
- Así, actualmente, al haber ingresado recientemente simeprevir en el mercado peruano, el esquema simeprevir/IFN-PEG/RBV se presenta como una alternativa de mejor perfil de beneficio para este pacientes con infección crónica por hepatitis C, genotipo 1b, que el telaprevir/IFN-PEG/RBV, y que la terapia dual IFN-PEG/RBV, los cuales habían estado siendo proporcionados por EsSalud.



- Por lo tanto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de Simeprevir, en el esquema de tratamiento Simeprevir/IFN-PEG/RBV para el tratamiento de la hepatitis C crónica, genotipo 1b, según lo establecido en el Anexo 01. El tiempo de vigencia de este dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.



VII. RECOMENDACIONES

Ante el surgimiento de nuevas alternativas más eficaces pero de alto costo, va a ser importante realizar evaluaciones fármaco económicas que permitan establecer aquellas con mejor perfil de costo-efectividad. Esta información sería una herramienta útil para optar por el medicamento que le otorgue el mayor beneficio al paciente, asegurando el manejo más eficiente de los recursos.

Asimismo, se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con simeprevir/INF-PEG/RBV y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información: Desenlaces clínicos a reportar por paciente (Según Anexo N°1)



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud. In: Investigación IdEdTeSe, editor. Lima, Perú2015.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2013;57(4):1333-42.
3. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2015;385(9963):117-71.
4. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious diseases*. 2005;5(9):558-67.
5. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2015;61(1):77-87.
6. Hussain Z. Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses (A-E): Role in Clinical Implications and Treatment. 2013.
7. Sanchez JL, Sjogren MH, Callahan JD, Watts DM, Lucas C, Abdel-Hamid M, et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63(5-6):242-8.
8. Davalos Moscol M. [Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009;29(4):347-54.
9. Suzuki S, Izumi N. [A triple combination therapy of simeprevir, pegylated-interferon and ribavirin with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2015;73(2):266-72.
10. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
11. NICE Technology Appraisal Guidance TA200: Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. London, U.K.: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
12. Seguridad y eficacia de telaprevir en pacientes con hepatitis crónica por virus hepatis C que han recibido terapia dual con peginterferón alfa y rivabirina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004–SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú: IETSI-EsSalud; 2016.
13. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2013;58(6):1918-29.



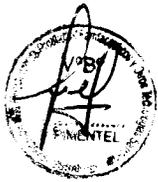
14. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsunami H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *Journal of hepatology*. 2014;61(2):219-27.
15. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, 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 (London, England)*. 2014;384(9941):403-13.
16. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, 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 (London, England)*. 2014;384(9941):414-26.
17. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(1):138-47.
18. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, 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(7):1669-79.e3.
19. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, 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):430-41.e6.
20. Olysio. London, United Kingdom: European Medicines Agency; 2014.
21. Management of hepatitis C. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2013.
22. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. France2014.
23. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2016.
24. European Association for Study of L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;60(2):392-420.
25. Mendez-Sanchez N, Parana R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Annals of hepatology*. 2014;13 Suppl 2:s4-66.
26. Panel AIHG. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;62(3):932-54.



27. Bryden PA, Quigley J, Scott DA, Kuwabara H, Cerri K. The relative efficacy and safety of simeprevir and telaprevir in treatment-naïve hepatitis C infected patients in a Japanese population - A bayesian network meta-analysis. *Value in Health*. 2013;16(7):A341.
28. Cui X, Kong Y, Jia J. Efficacy and safety of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for patients with hepatitis C genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(10):591-7.
29. Quigley JM, Bryden PA, Scott DA, Kuwabara H, Cerri K. Relative efficacy and safety of simeprevir and telaprevir in treatment-naïve hepatitis C-infected patients in a Japanese population: A Bayesian network meta-analysis. *Hepatology Research*. 2015;45(10):E89-E98.
30. Andersohn F, Claes AK, Kulp W, Mahlich J, Rockstroh JK. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a meta-analysis and historical comparison. *BMC infectious diseases*. 2016;16.
31. Qu Y, Li T, Wang L, Liu F, Ye Q. Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2016;40(2):203-12.
32. Xianghua C, Yuanyuan K, Jidong J. Efficacy and safety of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for patients with hepatitis C genotype 1 infection: A meta-analysis of randomized trials. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2015;107(10):591-7.
33. Taieb V, Pacou M, Ho S, Pettré S, Van Sanden S, Pisini M, et al. A network meta-analysis to compare simeprevir with boceprevir and telaprevir in combination with peginterferon- α and ribavirin in patients infected with genotype 1 Hepatitis C virus. *Journal of Medical Economics*. 2015;18(10):787-96 10p.
34. Bryden PA, Quigley JM, Padhiar A, Cerri K, Scott DA. The relative efficacy and safety of simeprevir-based triple therapy compared to boceprevir and telaprevir in treatment naïve patients chronically infected with genotype-1 hepatitis C virus: Bayesian network meta-analyses. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;58(4):756A.
35. Hepatitis C guidance: Recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Virginia, EE.UU.: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) - Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2016.
36. Nih HSC. Simeprevir for chronic hepatitis C infection (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database [Internet]*. 2012; (2). Available from: <http://online.library.wiley.com/doi/10.1002/hta.200828/frame.html>.
37. Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatology Research*. 2015;45(5):501-13.



38. NICE Technology Appraisal Guidance TA331: Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C. London, U.K.: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2015.
39. Scott J, Corbett C, Gilles L, Wan G, Sbarigia U, Jessner W. Impact of simeprevir versus telaprevir triple therapy for chronic HCV infection on patient-reported outcomes in prior non-responders to peginterferon/ribavirin results from the phase III attain study. *Value in health* [Internet]. 2014; 17(7):[A682 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.vhval.2014.07.001>.
40. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(1):27-35.
41. Kuwabara H, Westerhout K, Treur M, Cerri K, Mahlich J, Yatsuhashi H. Cost-effectiveness analysis of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 patients in Japan. *J Med Econ*. 2015;18(7):502-11.
42. Westerhout K, Treur M, Mehnert A, Pascoe K, Ladha I, Belsey J. A cost utility analysis of simeprevir used with peginterferon + ribavirin in the management of genotype 1 hepatitis C virus infection, from the perspective of the UK National Health Service. *J Med Econ*. 2015;18(10):838-49.
43. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):486-504.
44. Ruggiero T, Proietti A, Boglione L, Milia MG, Alice T, Burdino E, et al. Predominance of hepatitis C virus Q80K among NS3 baseline-resistance-associated amino acid variants in direct-antiviral-agent-naive patients with chronic hepatitis: single-centre experience. *Archives of Virology*. 2015;160(11):2881-5.
45. Nguyen LT, Gray E, Dean J, Carr M, Connell J, De Gascun C, et al. Baseline prevalence and emergence of protease inhibitor resistance mutations following treatment in chronic HCV genotype-1-infected individuals. *Antiviral Therapy*. 2015;20(8):865-9.



Anexo N° 1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir Simeprevir (Tableta de 150mg) en el esquema de Simeprevir/IFN-PEG/RBV, en los siguientes escenarios y debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07-de la Directiva 003 IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con hepatitis C crónica, genotipo 1b, con fibrosis en estadio F2, F3 y F4, con ó sin tratamiento previo con IFN-PEG/RBV.
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 semanas
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Genotipo 1b - No Genotipo 1a - Estadio de fibrosis: Metavir F2-F4 - En caso de cirrosis: Sólo en Child –Pugh A. - Sin diagnóstico de infección por VIH, insuficiencia renal, tuberculosis ó enfermedad autoinmune. - Sin contraindicaciones para uso de INF-PEG (plaquetas >100 000/mm³, PMN >1500/ mm³ y hemoglobina ≥ 12).
Valoración basal de la enfermedad para comparación poesterior	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serología positiva para Virus de Hepatitis C 2. Pruebas de genotipificación 3. Carga viral 4. Perfil hepático 5. Score Child-Pugh 6. Estadio de fibrosis hepática por: <ol style="list-style-type: none"> a. Anatomía patológica ó b. Métodos no invasivos confiables: <ul style="list-style-type: none"> - Elastografía hepática (por ejemplo FIBROSCAN) - Biomarcadores (FIBROTEST)



	<p>- En ausencia de los anteriores y para fibrosis avanzada adjunta puntuación de fibrosis en base a exámenes de laboratorio disponibles (sistemas de puntuación APRI, FIB4, FORNS, entre otros).</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Hemograma 8. Tiempo de protrombina 9. En pacientes cirróticos, adjuntar exámenes de endoscopía digestiva, imagen y puntuación CHILD-PUGH y MELD, con una antigüedad no mayor de tres meses, en los que se descartan descompensaciones como sangrado variceal, ascitis o carcinoma hepatocelular. 10. Pruebas de función renal 11. BK de esputo negativo
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carga viral a las 12 y 24 semanas de tratamiento (se espera RVS) 2. Reporte de reacciones adversas y reacciones adversas serias

