



Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de simeprevir en el tractament de l'hepatitis C crònica.

Tenint en compte la proposta del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA) i les següents consideracions:

Simeprevir (SMV) és un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de l'hepatitis C (VHC), que és essencial per a la replicació viral. Està indicat en combinació amb altres medicaments per al tractament de l'hepatitis C crònica (HCC) en adults amb infecció del VHC amb genotip 1 i 4.

SMV pertany a la mateixa classe farmacoterapèutica que boceprevir (BOC) i telaprevir (TEL) però presenta un perfil de seguretat més favorable i una pauta de tractament més còmoda per al pacient. SMV, a l'igual que sofosbuvir (SOF), permet dur a terme tractaments sense peginterferó (PEG).

El CAMHDA vol fer constar que un avantatge de SMV en combinació amb PEG i ribavirina (RBV) respecte als altres tractaments actualment disponibles és l'existència d'una norma de parada a les 4 setmanes, que permet aturar el tractament si la càrrega viral és ≥ 25 UI/mL. No hi ha regles d'interrupció del tractament per a la combinació de SMV amb SOF.

Relatives a l'eficàcia:

L'objectiu de la teràpia antiviral contra el VHC és eradicar la infecció aconseguint una resposta virològica sostinguda (RVS), que tradicionalment s'ha definit com l'absència de virus quantificable en el plasma almenys 24 setmanes després del final de la teràpia. No obstant, s'ha demostrat una concordança del 98-99% entre l'absència de virus quantificable 12 setmanes després de la teràpia (RVS12), i l'RVS24, i actualment l'RVS12 és acceptada pels reguladors europeus i nord-americans com a variable principal en els assaigs clínics. La variable principal dels estudis de fase III de SMV va ser l'RVS12, que es considera adequada. A l'estudi ASPIRE, de fase IIb, la variable principal va ser l'RVS24.

En els assaigs en què es disposa de comparador, aquest va ser la biteràpia amb PEG+RBV, estàndard de tractament en el moment en que es van dissenyar els assaigs clínics de SMV. Aquest comparador es considera adequat. Recentment, s'ha publicat l'estudi ATTAIN que compara SMV amb un altre agent antiviral directe (TEL) (Reddy KR 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. Lancet Infect Dis 2015; 15; 27–35.)

VHC de genotip 1

Per a l'avaluació de l'eficàcia de SMV en pacients amb VHC de genotip 1, el CAMHDA s'ha basat en les dades dels estudis de fase III QUEST-1 i QUEST-2 (pacients naïf), PROMISE (pacients amb recaiguda al tractament previ) i l'estudi de fase IIb ASPIRE (pacients amb

resposta parcial o nul·la al tractament previ). No es disposa de dades d'eficàcia per a pacients amb resposta parcial o nul·la en estudis de fase III. No obstant, a l'informe EPAR es comenta que cal tenir en compte que una proporció considerable de la població naïf hauria tingut una resposta parcial o nul·la si hagués estat tractada amb PEG+RBV prèviament.

A l'anàlisi combinada dels estudis QUEST-1 i QUEST-2, els resultats del tractament amb 12 setmanes de SMV+PEG+RBV seguits de PEG+RBV fins a les 24 o 48 setmanes, segons la teràpia guiada per resposta (TGR), van ser d'un 80% d'RVS12, demostrant superioritat respecte el tractament amb 48 setmanes de biteràpia (RVS12 50%).

A l'estudi PROMISE, amb 12 setmanes de SMV+PEG+RBV seguits de PEG+RBV fins a les 24 o 48 setmanes, segons la TGR, es va obtenir una RVS12 de 79%. Es va demostrar superioritat envers el braç control amb biteràpia (RVS12 37%).

Aquests assaigs van permetre establir la pauta de SMV+RBV+PEG durant 12 setmanes seguit de 12 setmanes addicionals amb RBV+PEG, amb una durada total del tractament de 24 setmanes, en pacients naïf i amb recaiguda prèvia.

A l'estudi ASPIRE, en el grup de pacients tractats amb 12 setmanes de SMV+PEG+RBV seguit de 36 setmanes més de PEG+RBV (amb un total de 48 setmanes), l'RVS12 va ser de 65% en els pacients amb resposta parcial al tractament previ i de 53% en els pacients amb resposta nul·la al tractament previ, mentre que en el grup tractat amb biteràpia aquestes van ser de 9% i 19%, respectivament.

En els estudis de fase III, les taxes d'RVS amb el tractament amb SMV en pacients amb genotip 1a amb polimorfisme basal Q80K van ser més baixes que les assolides en pacients amb genotip 1a sense el polimorfisme basal Q80K i en pacients amb genotip 1b, sense presentar diferències estadísticament significatives amb el grup comparador.

L'estudi ATTAIN, compara SMV+PEG+RBV amb TEL+PEG+RBV en pacients amb genotip 1 no responedors (parcials i nuls) a teràpia prèvia amb PEG+RBV. Aquest estudi demostra que el tractament amb SMV+PEG+RBV (RVS12 54%) no és inferior al de TEL+PEG+RBV (RVS12 55%).

VHC de genotip 4

El CAMHDA s'ha basat en les dades de l'estudi de fase III RESTORE per a l'avaluació de l'eficàcia de SMV en pacients amb genotip 4. Es van incloure pacients naïf i amb fracàs a tractament previ. Els resultats preliminars d'aquest estudi, constaten que l'eficàcia de SMV+PEG+RBV en pacients amb VHC de genotip 4 és similar a l'observada en pacients amb genotip 1. Segons les dades preliminars l'RVS12 estaria entorn al 85% en els pacients naïf i en recaiguda, i essent inferior en els pacients amb resposta parcial o nul·la al tractament previ.

Teràpia lliure d'interferó



El CAMHDA s'ha basat en les dades de l'estudi de fase IIa COSMOS, per a avaluar l'eficàcia de SMV en una teràpia lliure d'interferó. En aquest estudi es van incloure pacients de genotip 1 naïf i amb fracàs a tractament previ. L'estudi COSMOS mostra resultats favorables amb el tractament amb SMV+SOF±RBV en una població difícil de tractar, com són els pacients responedors nuls a PEG+RBV i/o amb cirrosi. S'obtenen taxes d'RVS12 al voltant del 90% en aquesta població. No obstant, cal tenir en compte que es tracta d'un estudi obert i que el nombre de pacients de l'assaig era baix.

L'eficàcia de 12 setmanes de tractament amb SOF+SMV±RBV va ser molt elevada incloent també els pacients amb cirrosi compensada. En pacients responedors nuls sense fibrosi avançada, les taxes d'RVS12 de SOF+SMV a les 12 setmanes de tractament van ser del 96% i 92% amb i sense RBV, respectivament. En pacients naïf i responedors nuls amb fibrosi avançada, aquestes taxes van ser del 93% tant amb RBV com sense aquesta. Per aquest motiu, es considera que 12 setmanes és la durada recomanada. Els resultats de 24 setmanes de tractament també van ser favorables.

Aquests resultats recolzen l'ús de SOF+SMV±RBV en pacients amb genotip 1 del VHC amb i sense cirrosi.

En aquest estudi, no s'ha observat que la presència del polimorfisme Q80K tingui impacte en l'eficàcia quan SMV es combina amb SOF, a diferència del que s'ha observat quan SMV es combina amb PEG+RBV.

Tot i no disposar de dades de SOF+SMV±RBV en pacients amb genotip 4 del VHC, SOF ha demostrat ser eficaç tant en genotip 1 com en genotip 4 i SMV també ha mostrat eficàcia en pacients amb genotip 4. És per això que el CHMP considera que l'eficàcia demostrada amb SOF+SMV±RBV en pacients amb genotip 1 pot atribuir-se també als pacients amb genotip 4 i l'EMA ha aprovat la indicació d'aquesta combinació en pacients amb genotip 4 en les mateixes condicions que les fixades pels pacients amb genotip 1. El CAMHDA considera que tot i la manca de dades d'eficàcia d'aquesta combinació en pacients amb genotip 4, i donada la falta d'alternatives de tractament en pacients amb genotip 4 que no són candidats o no toleren l'interferó, podria contemplar-se l'ús de SOF+SMV±RBV en aquest grup de pacients.

Al tractar-se d'un estudi de fase IIa i en absència de dades en un estudi de fase III, l'EMA limita l'ús d'aquesta combinació a pacients intolerants o no candidats a una teràpia amb interferó i que requereixin un tractament urgent.

Coinfecció VHC/VIH

Els resultats d'eficàcia de simeprevir en pacients coinfectats pel VIH es basen en l'estudi C212, que és un estudi de fase III obert i sense braç control. Es van incloure pacients naïf i tractats prèviament (en recaiguda, resposta parcial i resposta nul·la) de genotip 1. Els resultats de l'estudi C212 indiquen que la resposta al tractament amb SMV en aquests pacients és similar a l'observada en els pacients VHC genotip 1 monoïnfectats i superior a la que s'obté amb el tractament amb PEG+RBV. S'obté una taxa d'RVS12 global de 74% amb SMV+PEG+RBV.



Es recomana consultar si hi ha interaccions amb la teràpia antiretroviral utilitzada en fonts d'informació actualitzades.

No es disposa de dades de SMV en pacients en llista d'espera de trasplantament hepàtic i trasplantats hepàtics. Tot i això, es considera una situació clínica que precisa tractament urgent i per a la que es disposa de poques alternatives terapèutiques. Es troba en marxa un assaig clínic de SMV+SOF±RBV en pacients posttrasplantats hepàtics (Estudi Galaxy - NCT02165189).

No es disposa de dades de SMV en pacients tractats prèviament amb altres agents antivirals directes. Cal tenir en compte que podrien existir resistències creuades de SMV amb altres inhibidors de la proteasa NS3/4A.

Relatives a la seguretat:

Durant les primeres 12 setmanes de tractament, les reaccions adverses notificades amb més freqüència ($\geq 5\%$) van ser nàusees, exantema, pruija, dispnea, augment de la bilirubina en sang i reaccions de fotosensibilitat.

A l'avaluar la combinació de SMV amb SOF amb o sense RBV, no es van identificar noves troballes sobre la seguretat més enllà de les observades en el tractament combinat de SMV amb PEG i RBV.

El CAMHDA valora favorablement el perfil de seguretat de SMV.

Relatives al cost-eficàcia:

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant el preu notificat

El preu d'un tractament de 24 setmanes amb SMV+RBV+PEG és de 35.149 €.

El preu d'un tractament de 48 setmanes amb SMV+RBV+PEG és de 41.699 €.

El preu d'un tractament de 12 setmanes amb SMV+SOF±RBV és de 72.279-73.164 €.

El cost eficàcia incremental (CEI) de SMV+PEG+RBV respecte a PEG+RBV en pacients naïf amb genotip 1 seria de 88.196 € (66.147 € -110.245 €).

El CEI de SMV+PEG de SMV+PEG+RBV respecte a PEG+RBV en pacients amb recaiguda a tractament previ amb genotip 1 seria de 66.147 € (44.098 € -88.196 €).

El CAMHDA considera que els centres que tractin pacients amb VHC han de garantir una atenció multidisciplinària, un grau d'expertesa adequat i l'accés a les tecnologies necessàries pel diagnòstic i seguiment del pacient durant el tractament. Cal proporcionar educació sanitària al pacient i establir les mesures necessàries per donar-li suport durant el tractament.

La Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria recomana en l'àmbit del CatSalut uns criteris clínics d'ús per a simeprevir en el tractament de l'hepatitis C crònica, inclosos en l'annex 1.

Barcelona, 12 de gener 2015

ANNEX 1. Sofosbuvir, Simeprevir. Tractament de l'hepatitis C crònica.

Aquest annex defineix les recomanacions d'ús de SMV i SOF per a les situacions clíniques de l'hepatitis C crònica finançades pel Sistema Nacional de Salut (SNS) a data 12 de gener de 2015¹.

En el cas del SOF, aquestes situacions són:

- Llista d'espera de trasplantament hepàtic
- Trasplantament hepàtic
- Cirrosi hepàtica
- Contraindicació al tractament basat en interferó
- Fracàs a tractament amb inhibidors de la proteasa

Tanmateix, atès que el SOF també es considera una alternativa amb valor terapèutic afegit per a altres situacions, en aquest dictamen incorpora l'ús en altres situacions clíniques que actualment no figuren en les condicions de finançament del SNS² per tal que pugui ser valorada en cada cas la idoneïtat del seu ús d'acord amb el criteri i consens clínic.

A més, recentment, han estat aprovats per l'EMA el daclatasvir i la combinació sofosbuvir/ledipasvir, que estan pendents d'incorporació al SNS. També hi ha altres fàrmacs que s'aprovaran properament a Europa (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir).

Per aquest motiu, aquest document anirà revisant i protocol·litzant de manera dinàmica el tractament farmacològic de l'hepatitis C crònica, per tal d'anar incorporant-hi successivament l'accés als nous fàrmacs i situacions clíniques.

D'acord amb tot això, la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria recomana els següents criteris d'ús de SMV i SOF en el tractament de l'hepatitis C crònica en l'àmbit del CatSalut.

¹ Aquest dictamen es revisarà periòdicament i es tindran en compte les recomanacions que en el seu moment defineixi el Ministerio de Sanitat, Seguretat Social i Igualtat en el marc del Pla Nacional de l'Hepatitis C pel l'abordatge de l'hepatitis C crònica.

² Pacients amb grau de fibrosi F2 i F3 que no tinguin contraindicat interferó i/o que no hagin fracassat a la triple teràpia.

1. RECOMANACIONS D'ÚS ³**A. Pacients monoinfectats pel VHC:****A.1. Pacients candidats a interferó**

- *Genotip 1*

- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F2-F3:

- Sense tractament previ o amb recaiguda a tractament previ amb PEG+RBV:

- Genotip 1a amb polimorfisme Q80K: SOF+PEG+RBV 12 setmanes

- Genotip 1a sense polimorfisme Q80K: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes

- Genotip 1b: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes

- Amb resposta parcial o nul·la a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

- Amb fracàs a tractament previ amb BOC/TEL+PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

Aquesta pauta no està contemplada en el document de "Estrategia terapèutica de priorització para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica per virus C (VHC) en el ámbito del SNS".

- Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4:

- Sense tractament previ o amb recaiguda a tractament previ amb PEG+RBV:

- Genotip 1a amb polimorfisme Q80K: SOF+PEG+RBV 12-24 setmanes
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

- Genotip 1a sense polimorfisme Q80K: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12-24 setmanes
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

- Genotip 1b: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12-24 setmanes
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

- Amb resposta parcial o nul·la a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

³ S'incorporen les durades habituals del tractament en cadascuna de les situacions. En les combinacions de SMV+PEG+RBV, SMV només s'administra durant les primeres 12 setmanes

- Amb fracàs a tractament previ amb BOC/TEL+PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes
- *Genotip 2*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F2-F3:
 - Sense tractament previ: PEG+RBV 24 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+RBV 12 setmanes
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4:
 - Sense tractament previ: SOF+RBV 16 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+RBV 20 setmanes
- *Genotip 3*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F2-F3:
 - Sense tractament previ: SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4:
 - Sense tractament previ: SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+PEG+RBV 12 setmanes
- *Genotip 4*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F2-F3:
 - Sense tractament previ: SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+PEG+RBV 24-48 setmanes
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4:
 - Sense tractament previ o amb recaiguda a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+PEG+RBV 24 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes

(Aquesta pauta no està contemplada en el document de "Estrategia terapèutica de priorització para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica per virus C (VHC) en el ámbito del SNS)

- Amb resposta parcial o nul·la a tractament previ amb PEG+RBV:
SMV+SOF±RBV 12 setmanes

A2. Pacients no candidats a interferó ⁴

- *Genotip 1*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica $\geq F2$:
 - Sense tractament previ: SMV+SOF±RBV 12 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SMV+SOF±RBV 12 setmanes
- *Genotip 2*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica $\geq F2$:
 - Sense tractament previ: SOF+RBV 12-16 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+RBV 12-20 setmanes
- *Genotip 3*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica $\geq F2$:
 - Sense tractament previ: SOF+RBV 24 setmanes
 - Amb fracàs a tractament previ amb PEG+RBV: SOF+RBV 24 setmanes
- *Genotip 4*
 - Pacients amb grau de fibrosi hepàtica $\geq F2$:

⁴ En aquest apartat es descriu el tractament per als pacients que es considerin no elegibles o intolerants a interferó i que precisin tractament urgent.

Es consideren no elegibles a interferó els pacients: amb contraindicació a interferó segons el descrit a la fitxa tècnica d'aquest fàrmac, recompte de plaquetes $<90.000/\text{mm}^3$, recompte de neutròfils $<1500/\text{mm}^3$, cirrosi avançada (Child Pugh 6-9), trastorn psiquiàtric greu (incloent depressió major, esquizofrènia o trastorn bipolar), trasplantament d'òrgans sòlids (no hepàtic) o de medul·la òssia.

Es consideren intolerants a interferó els pacients: que amb un tractament previ amb interferó hagin presentat efectes adversos greus relacionats amb aquest (plaquetopènia $<25.000/\text{mm}^3$, manifestacions psiquiàtriques [depressió major i brot psicòtic], cutànies o tiroïdals [tiroïditis de Hashimoto] greus que haguessin obligat a aturar el tractament).

El document "Estrategia terapèutica de priorització para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica per virus C (VHC) en el ámbito del SNS", prioritza els pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4.



- Sense tractament previ: SMV+SOF±RBV 12 setmanes
- Amb fracàs a tractament previ amb PEG + RBV: SMV+SOF±RBV 12 setmanes

B. Pacients en llista d'espera de trasplantament hepàtic: SOF+RBV
SOF+SMV±RBV

La durada de tractament serà de 12-24 setmanes. La càrrega viral ha de ser no detectable almenys 30 dies abans del trasplantament.

C. Pacients trasplantats hepàtics: SMV+PEG+RBV 24-48 setmanes
SOF+PEG+RBV 12 setmanes
SOF+SMV±RBV 12-24 setmanes
SOF+RBV 24 setmanes

- Trasplantats hepàtics de menys d'un any d'evolució amb recurrència agressiva de la infecció que es manifesta per:
 - Grau de fibrosi hepàtica $\geq F2$, o
 - Hepatitis colestatàtica fibrosant, o
 - Pressió portal >6 mmHg
- Trasplantats hepàtics de més d'un any d'evolució amb grau de fibrosi hepàtica F4.

D. Pacients coinfectats VHC/MH

Seguir les mateixes recomanacions que per a pacients monoinfectats pel VHC. Cal tenir en compte les possibles interaccions amb els fàrmacs antiretrovirals.

En pacients amb grau de fibrosi hepàtica F4 naïf o amb recaiguda prèvia que rebin tractament amb SMV+PEG+RBV, la durada del tractament serà de 48 setmanes.

En la resta de situacions, la durada del tractament serà la mateixa que en els pacients monoinfectats.

E. Altres situacions:

Es consideren candidats a tractament de l'hepatitis C crònica els pacients que presentin manifestacions extrahepàtiques relacionades amb el VHC, independentment del grau de fibrosi hepàtica. Les manifestacions extrahepàtiques que es consideraran són: crioglobulinèmia, alteracions renals, porfíria cutània i alteracions hematològiques (incloent-hi limfoma o plaquetopènia autoimmune).

Es podrà valorar el tractament de l'hepatitis C crònica independentment del grau de fibrosi, en les situacions següents:

- Pacients amb alt risc de contagi en funció de la situació social/professional (fonamentalment personal sanitari).
- Dones en edat fèrtil amb intenció de tenir fills.

2. SEGUIMENT DELS PACIENTS

- Criteris d'inici:

El centre prescriptor ha de complir els següents requisits:

- Expertesa en el tractament de l'hepatitis C crònica
- Capacitat de determinar genotip viral i càrrega viral
- Capacitat de determinar el grau de fibrosi mitjançant biòpsia hepàtica o elastografia transitòria (Fibroscan®)
- Capacitat de determinació quantitativa i qualitativa de l'ARN de VHC en menys de 7 dies
- Disposar d'un equip multidisciplinar pel maneig adequat del tractament (digestòleg/a, dermatòleg/a, psiquiatre/a, infermer/a, farmacèutic/a etc.), especialment si aquest inclou interferó.

- Variables a l'inici del tractament:

- Genotip i subtipus viral
- Grau de fibrosi hepàtica (segons biòpsia hepàtica o Fibroscan® en els 6-12 mesos previs a l'inici del tractament)
- Situació clínica del pacient:
 - o Pacient monoïnfectat o coïnfectat
 - o Pacient en llista d'espera de trasplantament hepàtic
 - o Pacient trasplantat hepàtic
 - o Altres situacions: manifestacions extrahepàtiques, dona en edat fèrtil amb intenció de tenir fills, situació social/professional amb alt risc de contagi
- Càrrega viral basal (a l'inici del tractament)
- Tipus de resposta a tractament previ (en el cas de pacients en retractament)
- Hemograma complet i bioquímica basal (electrolits, creatinina sèrica, proves funcionals hepàtiques, TSH, àcid úric i glucosa)
- Determinació del polimorfisme Q80K en pacients amb genotip 1a candidats a tractament amb SMV+PEG+RBV
- Si el pacient no és candidat a interferó, cal especificar-ne els motius.

- Variables de seguiment:

- Càrrega viral:

- A les 0, 4, 12, 24 i 48 setmanes de l'inici del tractament (realitzar les determinacions adequades segons la durada del tractament), i a les 12 setmanes després de finalitzar el tractament.
- Hemograma complet i bioquímica basal (electròlits, creatinina sèrica, proves funcionals hepàtiques, àcid úric i glucosa)

- Criteris d'aturada del tractament:

Toxicitat inacceptable. Si s'ha d'aturar el tractament amb peginterferó alfa i ribavirina per qualsevol motiu, s'ha de suspendre també el tractament amb simeprevir/sofosbuvir.

En relació a l'evolució de la càrrega viral durant el tractament:

- SMV+PEG+RBV:
 - Determinació de l'ARN-VHC a la setmana 4 de tractament, si és ≥ 25 UI/ml, aturar tot el tractament (PEG, RBV i SMV).
 - Determinació de l'ARN-VHC a la setmana 12 de tractament, si és detectable, aturar el tractament amb PEG i RBV.
 - Determinació de l'ARN-VHC a la setmana 24 de tractament, si és detectable, aturar el tractament amb PEG i RBV.
- Les combinacions amb SOF no presenten normes d'aturada del tractament definides.

Abreviatures utilitzades:

VHC: virus de l'hepatitis C

SOF: sofosbuvir

SMV: simeprevir

PEG: peginterferó alfa

RBV: ribavirina