



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TENOFOVIRUM ALAFENAMIDA

INDICAȚIA: tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg

Data depunerii dosarului

30.08.2023

Numărul dosarului

27014

PUNCTAJ: 65





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TENOFOVIRUM ALAFENAMIDA

1.2. DC: Vemlidy 25 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: J05AF13

1.4. Data eliberării APP: 09 ianuarie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences Ireland UC, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	25 mg
Calea de administrare	Administrare orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 30 compr.film.

1.8. Preț aprobat conform Avizului Ministerului Sănătății AR 15887/30.08.2023 :

Denumire Comercială	Vemlidy 25 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1 340,89 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	44,70 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Vemlidy este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul HCB.

Doze

Adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg: un comprimat pe zi.



Întreruperea tratamentului

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare după cum urmează :

- La pacienții cu AgHBe pozitiv fără ciroză, **tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 6 până la 12 luni** după ce s-a confirmat seroconversia HBe (pierderea AgHBe și pierderea ADN VHB cu detectarea anti-HBe) sau până la seroconversia HBs sau până la pierderea eficacității. După întreruperea tratamentului se recomandă reevaluarea periodică pentru detectarea recăderii virologice.

- La pacienții cu AgHBe negativ fără ciroză, **tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia HBs sau până la dovada pierderii eficacității**. Pentru tratamentul prelungit mai mult de 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică, pentru a confirma că tratamentul selectat rămâne în continuare adecvat pentru pacient.

Doză omisă

Dacă se omite o doză și au trecut mai puțin de 18 ore de la ora uzuală de administrare, pacientul trebuie să utilizeze medicamentul cât mai curând posibil și apoi să-și reia schema de dozaj normală. Dacă au trecut mai mult de 18 ore de la ora uzuală de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze doza omisă și trebuie pur și simplu să reia schema de dozaj normală. În cazul în care pacientul prezintă vărsături în decurs de 1 oră de la administrarea tratamentului, trebuie să utilizeze un alt comprimat. În cazul în care pacientul prezintă vărsături la mai mult de 1 oră după administrarea tratamentului, nu trebuie să utilizeze un alt comprimat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de medicament la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de medicament la adulți sau adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 de kg) cu clearance al creatininei (ClCr) estimat ≥ 15 ml/minut sau la pacienții cu ClCr < 15 ml/minut care efectuează ședințe de hemodializă.

În zilele de efectuare a hemodializei, medicamentul trebuie administrat după încheierea tratamentului prin hemodializă.

Nu se pot furniza recomandări de doze pentru pacienții cu ClCr < 15 ml/minut care nu efectuează ședințe de hemodializă.

Nu există date disponibile pentru a furniza recomandări de doze pentru copiii cu vârstă sub 12 ani și greutate corporală sub 35 kg cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de medicament la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vemlidy la copii cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea < 25 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele filmate de Vemlidy trebuie administrate cu alimente.

Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Gilead Sciences (GSR) SRL (România), a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Tenofovirum Alafenamida și DC



Vemlidy 25 mg comprimate filmate pentru indicația: „Vemlidy este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 4, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Comisia de Transparență, prin avizul din data de 18 aprilie 2018, a acordat **un beneficiu terapeutic important**, favorabil rambursării medicamentului VEMLIDY (tenofovir alafenamida) pentru indicația: *”tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg”*. Concluziile Comisiei de Transparență au fost:

- VEMLIDY deține autorizație de punere pe piață pentru tratamentul hepatitei cronice B la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani.
- Tenofovir alafenamida (TAF) este un promedicament al tenofovirului dezvoltat pentru a scădea concentrațiile plasmatice, pentru a ameliora toxicitatea renală și osoasă observată cu fumaratul de tenofovir disoproxil (TDF).
- Profilul său de eficacitate și siguranță este în general comparabil cu cel al TDF, dar datele privind pacienții cu risc de răspuns slab, rămân limitate.
- Este o opțiune de primă linie a cărei utilizare este justificată atunci când BARACLUDE (entecavir) sau VIREAD (TDF) nu pot fi utilizate (în special în cazurile de rezistență la entecavir, leziuni renale, risc de afectare osoasă).
- Trebuie utilizat sub monitorizarea funcției renale, a metabolismului fosfo-calcic și a parametrilor lipidici.

Luând în considerare,

- neinferioritatea TAF demonstrată în comparație cu TDF în ceea ce privește eficacitatea în două studii clinice, dar cu rezultate care sugerează un răspuns mai puțin bun la pacienții cu factori predictivi de răspuns slab (încărcare virală mare sau istoric de tratament), în special la pacienți pozitivi pentru AgHBe,
- datele limitate la pacienții pretratați sau cu ciroză și absente la pacienții cu boală hepatică decompensată sau insuficiență renală moderată sau severă,
- profilul de siguranță puțin diferit de cel al TDF, în ciuda unui nivel mai mic în ceea ce privește alterarea parametrilor renali și osoși a căror persistență și impact asupra riscului clinic de fractură și nefrotoxicitate rămâne de demonstrat,

Comisia consideră că VEMLIDY nu oferă o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în comparație cu fumaratul de tenofovir disoproxil (VIREAD și genericele sale) în managementul hepatitei cronice B la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

În măsura în care alegerea strategiei terapeutice distinge între:

- tratament injectabil pe bază de interferon alfa pentru o perioadă limitată la 1 an, la bolnavii cu boală hepatică compensată, cu factori predictivi al răspunsului virusologic;
- tratament oral pe bază de analogi nucleozidici sau nucleotidici pentru o perioadă îndelungată de timp, posibil pe tot parcursul vieții, pentru majoritatea pacienților, inclusiv pentru pacienții cu boală hepatică decompensată;

În prima linie în tratamentul HBV, comparatori relevanți clinic pentru VEMLIDY sunt analogii nucleozidici și nucleotidici (BARACLUDGE, VIREAD și genericele lor). Cealți analogi (adefovir, lamivudină, telbuvidină) nu sunt considerați comparatori relevanți clinic, deoarece autorizațiile lor de punere pe piață sunt restricționate pentru tratamentul în ultimă instanță.

2.2. NICE

Conform raportului de evaluare nr. TA435, publicat la data de 22 Martie 2017, NICE **nu poate face o recomandare** cu privire la utilizarea în cadrul NHS a tenofovirului alafenamidă pentru tratarea hepatitei cronice B, deoarece, pentru această tehnologie, nu a fost primită nicio dovadă din partea companiei Gilead.

2.3. SMC

Conform raportului de evaluare nr. 1238/17 publicat la data de 10 Aprilie 2017 pe site-ul SMC, medicamentul tenofovir alafenamidă (Vemlidy), pentru indicația "*tratamentul hepatitei cronice B la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg)*", **nu este recomandat** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland. Deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a solicitat SMC evaluarea medicamentului în această indicație. Prin urmare, nu se poate recomanda utilizarea acestuia în cadrul NHS Scotland.

2.4. IQWIG/G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 22 Martie 2019, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG din data de 20 Decembrie 2018, pentru medicamentul tenofovir alafenamidă (Vemlidy), în indicația "*tratamentul hepatitei cronice B la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg*" **nu a fost dovedit un beneficiu adițional pentru tenofovir alafenamidă.**

Conform raportului publicat, din categoria de pacienți cu hepatită cronică B fac parte următoarele segmente populaționale:

- a) pacienți adulți, naivi la tratament, cu hepatită cronică B;
- b) pacienți adulți, tratați anterior, cu hepatită cronică B;
- c) pacienți în vârstă de 12 ani și peste, naivi la tratament, cu hepatită cronică B;
- d) pacienți în vârstă de 12 ani și peste, tratați anterior, cu hepatită cronică B;

Comparatorii propuși de către Comitetul Federal German pentru fiecare situație în parte sunt:



- a) peginterferon alfa, tenofovir disoproxil și entecavir
- b) peginterferon alfa, tenofovir disoproxil, entecavir, adefovir dipivoxil, lamivudina și telbivudina
- c) tenofovir disoproxil și entecavir
- d) tenofovir disoproxil

Concluzia prezentată la finalul raportului a fost că, în opinia experților germani, pentru niciun segment de pacienți nu s-a evidențiat existența unui beneficiu adițional.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Tenofovirum Alafenamida și DC Vemlidy 25 mg comprimate filmate este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **8 state** membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Estonia, Germania, Olanda, Slovenia, Irlanda și Lituania).

4. STUDII CLINICE DERULATE ÎN ROMÂNIA

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare autorizațiile și rapoartele intermediare, care dovedesc derularea pe teritoriul României a 3 studii clinice ale medicamentului cu DCI Tenofovirum Alafenamida și DC Vemlidy 25 mg comprimate filmate pe indicația depusă:

1. Studiul clinic GS-US-320-0108 (număr EudraCT: 2013-000626-63): "A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B", având autorizația nr. 4482/15.10.2013. În România, centrele participante la studiu au fost: Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof.Dr.Matei Balș" București, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș" București, Gastromedica SRL Iași, iar conform raportului intermediar al studiului au fost înrolați în total 5 pacienți.

2. Studiul clinic GS-US-320-0110 (număr EudraCT: 2013-000636-10): "A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Positive, Chronic Hepatitis B", având autorizația nr. 4483/22.10.2023. În România, centrele participante la studiu au fost: Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof.Dr.Matei Balș" București, Gastromond SRL Constanța, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș" București, Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Gastromedica SRL Iași, iar conform raportului intermediar al studiului au fost înrolați în total 6 pacienți.



3. Studiul clinic GS-US-320-1092 (număr EudraCT: 2016-000785-37): "A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Children and Adolescent Subjects With Chronic Hepatitis B Virus Infection", având autorizația nr. 32404/16.04.2018. În România, centrele participante la studiu au fost: Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof.Dr.Matei Balș" București, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" București, iar conform raportului intermediar al studiului au fost înrolați în total 5 pacienți.

DATE CLINICE

Eficacitatea și siguranța tenofovir alafenamidă la pacienții cu HCB se bazează pe datele la 48 și 96 de săptămâni provenite din două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate activ, „Studiul 108 și Studiul 110”. Siguranța tenofovir alafenamidă este susținută și de datele cumulate de la pacienții din studiile 108 și 110, care au rămas la tratamentul în regim orb din săptămâna 96 până în săptămâna 144 și, suplimentar, de la pacienții din faza deschisă a studiilor 108 și 110 din săptămâna 96 până în săptămâna 144 (N = 360 rămași la tenofovir alafenamidă; N = 180 trecuți de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 96).

În Studiul 108, pacienții cu AgHBe negativ netratați anterior și cei tratați anterior, cu funcția hepatică compensată, au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra tenofovir alafenamidă (25 mg; N = 285) o dată pe zi sau tenofovir disoproxil (245 mg; N = 140) o dată pe zi. Media de vârstă a fost 46 de ani, 61% au fost bărbați, 72% au aparținut rasei galbene, 25% au aparținut rasei albe și 2% (8 pacienți) au aparținut rasei negre. 24%, 38% și 31% aveau VHB genotipul B, C și D. 21% au fost tratați anterior (tratament anterior cu antivirale orale, inclusiv **entecavir** (N = 41), **lamivudină** (N = 42), **tenofovir disoproxil** (N = 21) sau altele (N = 18)). La intrarea în studiu, ADN VHB plasmatic mediu a fost 5,8 log₁₀ UI/ml, valoarea serică medie a ALT a fost 94 U/l, iar 9% dintre pacienți aveau antecedente de ciroză.

În Studiul 110, pacienții cu AgHBe pozitiv netratați anterior, și cei tratați anterior, cu funcția hepatică compensată, au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra tenofovir alafenamidă (25 mg; N = 581) o dată pe zi sau tenofovir disoproxil (245 mg; N = 292) o dată pe zi. Media de vârstă a fost 38 de ani, 64% au fost bărbați, 82% au aparținut rasei galbene, 17% au aparținut rasei albe și < 1% (5 pacienți) au aparținut rasei negre. 17%, 52% și 23% aveau VHB genotipul B, C și D. 26% au fost tratați anterior (tratament anterior cu antivirale orale, inclusiv **adefovir** (N = 42), **entecavir** (N = 117), **lamivudină** (N = 84), **telbivudină** (N = 25), **tenofovir disoproxil** (N = 70) sau altele (N = 17)). La intrarea în studiu, ADN VHB plasmatic mediu a fost 7,6 log₁₀ UI/ml, valoarea medie ALT serică a fost 120 U/l, iar 7% dintre pacienți aveau antecedente de ciroză.

Criteriul final primar de eficacitate în ambele studii a fost proporția de pacienți cu valori plasmatiche ale ADN VHB sub 29 UI/ml în săptămâna 48. Tenofovir alafenamidă a întrunit criteriile de non-inferioritate la atingerea unei valori ADN VHB mai mică de 29 UI/ml, în comparație cu tenofovir disoproxil.

5. GHIDURILE DE PRACTICĂ CLINICĂ PRIVIND GESTIONAREA INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATIC B (EASL 2017)

Istoria naturală și noua nomenclatură pentru stările cronice

Infecția cronică cu VHB este un proces dinamic care reflectă interacțiunea între replicarea VHB și răspunsul imun al gazdei și nu toți pacienții cu infecție cronică cu VHB prezintă hepatită cronică (HCB). Istoria naturală a infecției cronice cu VHB a fost împărțită schematic în cinci faze, ținând cont de prezența HBeAg, nivelurile de ADN VHB, alaninaminotransferaza (ALT) și eventual prezența sau absența inflamației la nivelul ficatului.

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBeAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Istoria naturală și evaluarea pacienților cu infecție cronică cu VHB pe baza markerilor VHB și a bolii hepatice. *Persistent sau intermitent. ADN VHB nivelurile pot fi între 2.000 și 20.000 UI/ml la unii pacienți fără hepatită cronică.

Indicații pentru tratament

Indicațiile pentru tratament sunt în general la fel atât pentru hepatita cronică B HBeAg pozitivă cât și pentru hepatita cronică HBeAg negativă. Aceasta se bazează în principal pe combinația a trei criterii: nivelurile serice ale ADN-ului VHB, nivelurile serice de ALT și severitatea bolii hepatice.

Recomandări

- Toți pacienții cu HCB HBeAg-pozitivă sau -negativă, definită de ADN-ul VHB > 2.000 UI/ml, ALT > ULN și/sau cel puțin necroinflamație hepatică moderată sau fibroză, ar trebui tratată (dovadă de nivel I, gradul de recomandare 1).
- Pacienți cu ciroză compensată sau decompensată necesită tratament, cu orice nivel de ADN VHB detectabil și indiferent de nivelurile ALT (dovadă de nivel I, gradul de recomandare 1).
- Pacienți cu ADN VHB > 20.000 UI/ml și ALT > 2xULN ar trebui să înceapă tratamentul **indiferent de gradul de fibroză** (dovadă de nivel II-2, gradul de recomandare 1).
- Pacienții cu infecție cronică cu VHB HBeAg-pozitivă, definită prin ALT în mod persistent normal și ADN-ul VHB de nivel ridicat, pot fi tratați dacă au mai mult de 30 de ani **indiferent de severitatea leziunilor histologice hepatice** (dovadă de nivel III, gradul de recomandare 2).
- Pacienții cu infecție cronică cu VHB HBeAg pozitivă sau HBeAg negativă și antecedente familiale de carcinom hepatocelular sau ciroză cu manifestări extrahepatice pot fi tratați chiar dacă indicațiile tipice de tratament nu sunt îndeplinite (dovadă de nivel III, gradul de recomandare 2).



6. COSTURILE TERAPIEI

În România tratamentul pacienților cu hepatită cronică virală B se realizează în conformitate cu prevederile O.M.S. 564/499/2021, actualizat, respectiv:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- **biochimic:**

- ALT peste valoarea normală

- **virusologic:**

- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări

- Indiferent de prezența sau absența AgHBe

- IgG antiHVD negativ;

- ADN - VHB \geq 2000 UI/ml

- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB $>$ 2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie $>$ 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.

- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: - până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Situații în care este indicat Entecavir față de Tenofovir disoproxil fumarat:

- vârsta peste 60 ani

- boala osoasă (situații clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)

- boli renale (rata filtrării glomerulare $<$ 60 ml/min/1.73 m², albuminurie $>$ 30 mg/24 h, fosfat seric $<$ 2.5 mg/dl, hemodializă)

Observații

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul creatininei (tabel 1)

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Observații

În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale.

Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir.

Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

- **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență și reacțiile adverse renale frecvente.

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității

- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență. Doar în situații speciale: reacții adverse, intoleranță sau contraindicații de administrare Entecavir sau Tenofovir.



- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- **Interferon pegylat α -2a***
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categoriile de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi
- a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistența la lamivudină)**

Opțiuni terapeutice

• **Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi*
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinină (vezi tabel 1)

*) În cazul pacienților cu eșec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudină (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

• **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

• **Interferon pegylat α -2a***

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

• **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va



administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

• **Interferon pegylat α -2a*)**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții naivi.

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani

- Copii cu greutate \geq 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir

- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate \geq 35 kg pentru terapia cu Tenofovir

- biochimic:

- ALT \geq 2 x N

- virusologic:

- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări

- Indiferent de prezența sau absența AgHBe

- IgG antiHVD negativ;

- ADN-VHB \geq 2000 UI/ml

• Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie $>$ 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.

• Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ

• Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α -2b*)**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluție, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

- **Tenofovir**

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate \geq 35 kg



- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

• **Entecavir**

Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

Observații:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică
- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult."

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus ca și comparator medicamentul cu **DCI TENOFOVIRUM DISOPROXIL** și **DC Tenofovir disoproxil Accord 245 mg comprimate filmate**.

Având în vedere prevederile O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, *Anexa nr.1, art.1:*

c) comparator - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz**. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;

- ❖ **DCI TENOFOVIRUM DISOPROXIL** se regăsește în HG 720/2008 republicată, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D:

Poz. 11: Tenofovirum disoproxil**1

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

- ❖ Indicația terapeutică aprobată conform RCP este :

	Vemlidy 25 mg comprimate filmate	Tenofovir disoproxil Accord 245 mg comprimate filmate
Indicația terapeutică	Vemlidy este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste , cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg .	Tenofovir disoproxil Accord 245 mg comprimate filmate este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adulți cu: – afecțiune hepatică compensată, cu dovezi de replicare virală activă, concentrație serică a alaninaminotransferazei (ALT) persistent crescută și dovada histologică a inflamației active și/sau fibrozei. – dovezi privind prezența virusului hepatitic B rezistent la lamivudină. – afecțiune hepatică decompensată. Tenofovir disoproxil Accord 245 mg comprimate filmate este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu: – afecțiune hepatică compensată și dovezi de boală imună activă, adică replicare virală activă și concentrație serică persistent crescută a ALT sau confirmarea histologică a inflamației și/sau fibrozei moderată până la severă. În ceea ce privește decizia de inițiere a tratamentului la copii și adolescenți.
Doze și mod de administrare	Adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg: un comprimat pe zi . Întreruperea tratamentului Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare după cum urmează: • La pacienții cu AgHBe pozitiv fără ciroză, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 6 până la 12 luni după ce s-a confirmat seroconversia HBe (pierderea AgHBe și pierderea ADN VHB cu detectarea anti-HBe) sau până la seroconversia HBs sau până la pierderea eficacității. După întreruperea tratamentului se recomandă reevaluarea periodică pentru detectarea recăderii virologice. • La pacienții cu AgHBe negativ fără ciroză, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia HBs sau până la dovada pierderii eficacității. Pentru tratamentul prelungit mai mult de 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică, pentru a confirma că tratamentul selectat rămâne în continuare adecvat pentru pacient.	Doza de Tenofovir disoproxil Accord recomandată pentru tratamentul infecției cu HIV sau pentru tratamentul hepatitei B cronice este de un comprimat de 245 mg, administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente. Decizia de tratament la copii și adolescenți trebuie bazată pe analiza atentă a nevoilor individuale ale pacientului și prin raportare la ghidurile actuale privind tratamentul copiilor și adolescenților, inclusiv valoarea informațiilor histologice la momentul inițial . Beneficiile supresiei virale pe termen lung cu terapie continuă, trebuie puse în balanță cu riscul tratamentului prelungit, inclusiv apariția virusului hepatitic B rezistent și incertitudinile privind impactul pe termen lung asupra sistemului osos și toxicitatea renală. ALT serică trebuie să fie crescută în mod persistent timp de cel puțin 6 luni anterior tratamentului la copii și adolescenți cu boală hepatică compensată cauzată de hepatita B cronică Ag HBe pozitivă; și timp de cel puțin 12 luni la pacienții cu boală Ag HBe negativă. Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare după cum urmează: • La pacienții cu Ag HBe pozitiv, fără ciroză hepatică, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 12 luni după ce s-a confirmat seroconversia HBe (dispariția Ag HBe și dispariția ADN VHB, cu detecția anticorpilor anti-HBe în două probe serice distanțate la interval de cel puțin 3-6 luni până când are loc seroconversia HBs sau până la pierderea eficacității. Concentrația serică a ALT și valorile ADN VHB trebuie monitorizate periodic după întreruperea tratamentului, pentru a detecta orice recidivă virusologică tardivă. • La pacienții cu Ag HBe negativ, fără ciroză hepatică, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia HBs sau până când există o dovadă a pierderii eficacității. Întreruperea tratamentului poate fi luată de asemenea în considerare după atingerea supresiei virologice stabile (adică timp de cel puțin 3 ani), cu condiția monitorizării periodice a concentrațiilor serice de ALT și ADN VHB după întreruperea tratamentului, pentru a detecta orice recidivă virusologică tardivă. În cazul tratamentului prelungit timp de peste 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică pentru a se confirma că o continuare a tratamentului ales rămâne adecvată pentru pacient. La pacienții adulți cu boală hepatică decompensată sau cu ciroză, nu se recomandă oprirea tratamentului



DETM consideră că în cazul medicamentului propus de către companie a fi comparator pentru Vemlidy 25mg nu sunt respectate prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv comparatorul propus nu include toate segmentele populaționale (copii 6-12 ani și adolescenți 12-18 ani cu afecțiune hepatică decompensată) și nu are aceeași indicație cu medicamentul evaluat, prin urmare **impactul bugetar nu poate fi estimat**.

Cu titlu informativ, prezentăm mai jos calculul costurilor terapiilor:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED la data evaluării

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
Tenofovirum Alafenamida	Vemlidy 25 mg comprimate filmate	Cutie x 30 compr. film.	1340,89	44,70
Tenofovirum Disoproxil	Tenofovir disoproxil Accord 245 mg comprimate filmate	Cutie x 30 compr. film.	526,43	17,55

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI TENOFOVIRUM ALAFENAMIDA (DC Vemlidy 25 mg comprimate filmate)**

Conform RCP: Adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg: un comprimat pe zi.

Costul terapiei pentru 1 ani calendaristic: 44,70 lei x 365 = **16 315,50 lei**

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI TENOFOVIRUM DISOPROXIL (DC Tenofovir disoproxil Accord 245 mg comprimate filmate)**

Conform RCP: Doza de Tenofovir disoproxil Accord recomandată pentru tratamentul hepatitei B cronice este de un comprimat de 245 mg, administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente.

Costul terapiei pentru 1 ani calendaristic: 17,55 lei x 365 zile = **6 405,75 lei**

Calculul costurilor terapiei evaluate față de comparator

Terapie/Schemă terapeutică	Cost terapie/1 an (lei)	Costuri față de comparator (%)
TENOFOVIRUM ALAFENAMIDA	16 315,50	+ 154,70 %
TENOFOVIRUM DISOPROXIL	6 405,75	

7. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

<i>Criterii de evaluare</i>	<i>Punctaj</i>
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45
TOTAL	65

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Tenofovirum Alafenamida și DC Vemlidy 25 mg comprimate filmate pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Tenofovirum Alafenamida și DC Vemlidy 25 mg comprimate filmate pentru indicația: „*Vemlidy este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg.*”



Referințe bibliografice :

1. RCP VEMOLIDY (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230526159416/anx_159416_ro.pdf)
2. RCP Tenofovir disoproxil Accord 245 mg (https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_14541_08.07.22.pdf)
3. AVIZ HAS 2018 (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2847939/fr/vemlidy-tenofovir-alafenamide-analogue-nucleotidique)
4. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta435>)
5. SMC ADVICE (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tenofovir-alafenamide-vemlidy-nonsubmission-123817/>)
6. Raport IQWiG/G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/399/>)
7. EASL 2017 (<https://easl.eu/publication/management-of-chronic-hepatitis-b-virus-infection/>)
8. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
9. H.G. Nr. 720/2008 republicată
10. O.M.S. 2408/2023

Raport finalizat la data de 15.12.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu