



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: BULEVIRTIDUM

**INDICAȚIE:** *Hepcludex este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată*

Data depunerii dosarului	16.02.2026
Nr. dosarului	11348

**Adăugarea unui nou segment populațional**  
*reprezentat de copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu infecție cronică cu virusul hepatitic delta, cu o greutate de cel puțin 10 kg și cu boală hepatică compensată*



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Bulevirtidum
- 1.2. DC: Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă
- 1.3. Cod ATC: J05AX28
- 1.4. Data primei autorizări: 31 iulie 2020
- 1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
- 1.6. Tip DCI: cunoscută
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>pulbere pentru soluție injectabilă</b>
<b>Concentrație</b>	<b>2 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>subcutanată</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie cu 30 flac. din sticlă incoloră care conțin acetat de bulevirtida</b>

- 1.8. Preț conform Ordinului nr. 5.994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	<b>27853,46 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	<b>928,44 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă

**Hepcludex este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată.**

Bulevirtida trebuie administrată o dată pe zi (la fiecare 24 ore  $\pm$  4 ore) prin injecție subcutanată, ca monoterapie sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției preexistente cu virusul hepatitic B (VHB). Doza recomandată de bulevirtidă la pacienții adulți este de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată de bulevirtidă la pacienții copii și adolescenți este în funcție de greutate, așa cum se detaliază în tabelul de mai jos.

### Dozele pentru pacienții copii și adolescenți care folosesc bulevirtidă 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Greutate corporală (kg)	Doză de bulevirtidă reconstituită 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă (ml)	Doză zilnică de bulevirtidă
10 kg până la < 25 kg	0,5 ml	1 mg
25 kg până la < 35 kg	0,75 ml	1,5 mg
35 kg și peste	1 ml	2 mg



**Durata tratamentului:** Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului în cazul seroconversiei susținute a HBsAg (6 luni) sau a pierderii răspunsului virusologic și biochimic.

#### **Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Nu sunt disponibile date la pacienți > 65 de ani.

**Insuficiență renală:** Nu s-au efectuat studii cu bulevirtidă la pacienți cu insuficiență renală. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție. În timpul tratamentului poate apărea o creștere a sărurilor biliare. Având în vedere excreția pe cale renală a sărurilor biliare, creșterea acestora poate fi mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

**Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-PughTurcotte). Siguranța și eficacitatea bulevirtidei la pacienții cu ciroză decompensată nu au fost stabilite.

**Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea bulevirtidei la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite în studiile clinice. Doza recomandată de bulevirtidă la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată se bazează pe modelarea și simularea farmacocineticii/farmacodinamicii populaționale

#### **Mod de administrare**

Se recomandă utilizarea bulevirtidei numai pentru administrare subcutanată. Bulevirtida poate fi injectată în zone precum partea superioară a coapsei sau abdomen. Pacienții care își administrează singuri medicamentul sau îngrijitorii care administrează medicamentul trebuie instruiți în mod corespunzător pentru a minimiza riscul de reacții la locul de injectare.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP Hecludex.

**Mecanism de acțiune:** Bulevirtida blochează pătrunderea VHB și a VHD în hepatocite, legându-se de NTCP și inactivând acest transportor hepatic al sărurilor biliare, cu rol esențial ca receptor de intrare a VHB/VHD.

#### **Data expirării brevetului**

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Bulevritidum, data expirării brevetului pentru Hepcludex este 31.07.2030.

#### **PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE**

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Gilead Science SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Bulevritidum, respectiv DC Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă și indicația terapeutică: „*Hepcludex este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv adăugarea unui nou segment populațional.



## 2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI BULEVIRTIDUM

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate pentru aprobarea Listei 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, medicamentul cu DCI Bulevirtidum este listat în G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D și în G7 Ciroza hepatică, la 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”, din cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”. La data întocmirii acestui raport, medicamentul Bulevirtidum are alocat simbolul „\*\*1”.

Protocolul terapeutic aferent DCI Bulevirtidum, listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport, este următorul:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM”

\*) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

### Introducere

Bulevirtidum (BLV) este un lipopeptid mirystoylat alcătuit dintr-un lanț de 47 de aminoacizi din structura domeniului pre-S1 al AgHBs mare, care se leagă de receptorul celular specific de intrare al VHB în celula hepatică - peptidul co-transportor sodiu-taurocolat (natrium-taurocholate cotransporting polypeptide; NTCP), localizat la nivelul membranei bazolaterale a hepatocitelor - blocând intrarea în celulă a VHB și VHD. Administrarea continuă a BLV reduce progresiv proporția celulelor hepatice infectate și diseminarea infecției VHD VHB-mediată (nu și răspândirea infecției VHD independentă de VHB/NTCP, prin intermediul diviziunii celulare a hepatocitelor infectate).

### I. Indicația terapeutică

Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN-VHD plasmatic (seric) detectabil.

### II. Obiectivul terapiei

Obiectivul terapiei cu BLV este încetinirea/oprirea progresiei bolii hepatice, prevenirea apariției cirozei, decompensării și complicațiilor hepatice, inclusiv prevenirea apariției hepatocarcinomului. Adițional, tratamentul cu Bulevirtidum are ca scop reducerea mortalității de cauză hepatică, creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu co-infecție VHB-VHD.

### III. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

#### A. Criterii de eligibilitate (includere)

Pacienții adulți cu boală hepatică compensată VHB plus VHD (hepatită cronică, indiferent de gradul fibrozei și ciroză hepatică compensată Child A și MELD<15 la momentul evaluării și în antecedente) cu replicare activă VHD (ARN-VHD detectabil) cu/fără replicare VHB sunt candidați pentru tratamentul antiviral specific cu BLV.

#### 1. Criterii virusologice:

- anticorpi anti-VHD pozitivi de tip IgG sau totali detectați prin tehnici validate în laboratoare acreditate;
- AgHBs pozitiv, de preferat efectuat printr-o metodă cantitativă validată într-un laborator acreditat;
- AgHBe pozitiv/negativ
- ADN-VHB detectabil/nedetectabil
- ARN-VHD detectabil prin tehnici de tip real time (RT)-PCR standardizate, cu sensibilitate adecvată efectuat într-un laborator acreditat.

#### 2. Criterii biochimice:

- TGP sau/și TGO indiferent de valoare (normală sau crescută)

#### B. Evaluare pre-terapeutică

##### 1. Evaluarea infecției VHD:

- Anticorpi IgG sau totali anti-VHD; ARN-VHD

##### 2. Evaluarea infecției VHB:

- AgHBs, AgHBe/anti-HBe, ADN-VHB

##### 3. Evaluarea stadiului afecțiunii hepatice:



- Hemograma completă, biochimie extinsă (care să cuprindă ALT (TGP), AST(TGO), fosfataza alcalină, GGT, bilirubina, albumina), coagulograma
- Markerii tumorali (AFP, CA 19-9)
- Fibroscan sau FibroActiTest/Fibromax/ELF, Ecografie abdominală, CT/RMN (la nevoie: AFP > 100 ng/ml, ficat macronodular, cu noduli > 2 cm), Endoscopie digestivă superioară (> 20 kPa, trombocite < 100.000/mmc)
- Biopsie hepatică - în situația în care poate contribui la stadializare (în special atunci când investigațiile non-invazive și examenul clinic nu sunt concludive) sau poate influența managementul pacientului.

#### **4. Evaluarea co-morbidităților și medicației concomitente**

- Anticorpi anti-VHC, anti-HIV, creatinina, Cl creatinină estimat
- În cazul unor comorbidități sau/și tratament cronic pentru afecțiuni extrahepatice se recomandă evaluări specifice pentru afecțiunile asociate (cardio-vasculară, respiratorie, metabolică, neurologică, psihiatrică etc.), pentru care este necesar un raport medical eliberat de către medicul specialist care îngrijește afecțiunea asociată coinfecției VHB-VHD prin eliberarea unei scrisori medicale. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu afecțiuni severe cu speranță de viață limitată, unde decizia de inițiere a tratamentului va fi luată după o consultare între medicul specialist care îngrijește afecțiunea respectivă și medicul care prescrie medicația cu BLV.
- Identificarea co-factorilor care pot influența negativ evoluția sub tratament și consilierea pacienților în vederea eliminării/controlului acestora (alcool, tutun, obezitate etc.)
- Consilierea în vederea complianței și aderenței la tratament.

NB. Întrucât conform RCP-ului medicamentului sunt atenționări cu privire la populația vârstnică (> 65 de ani), insuficiența renală cronică, femeile care alăptează sau care sunt în perioada fertilă și nu folosesc o metodă contraceptivă pe durata tratamentului, considerăm că aceste categorii de pacienți își vor asuma eventualele reacții adverse/complicații ce pot apărea în cursul tratamentului, prin semnarea consimțământului informat prevăzut în Anexă.

#### **C. Criterii de excludere/contraindicații**

- Pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani, la care siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite
- Femei gravide, pe toată perioada sarcinii
- Pacienții cu ciroza decompensată (Child B și C)
- Pacienții cu contraindicații/alergie/reacții adverse cunoscute sau dezvoltate după inițierea tratamentului cu BLV.

#### **IV. Tratament**

##### **Mod de administrare (posologie)**

Doza optimă și durata terapiei cu BLV nu sunt stabilite cu precizie, iar recomandările actuale pot fi revizuite în acord cu rezultatele unor studii aflate încă în derulare. BLV trebuie administrat în doză de 2 mg o dată pe zi (la fiecare 24 ore  $\pm$  4 ore) prin injecție subcutanată, ca monoterapie. În conformitate cu recomandările Ghidului European (EASL, august 2023) pentru Managementul Hepatitei Delta, administrarea concomitentă a unui analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției co-existente cu VHB este indicată pentru toți pacienții cu infecție cronică VHB și ADN-VHB > 2000 UI/L și pentru pacienții cu ciroză hepatică compensată și ADN VHB pozitiv, indiferent de valoarea acestuia, pe perioadă nedeterminată sau la indicația medicului curant. Pacienții în tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici vor continua acest tratament în asociere cu terapia cu BLV, pe termen nedefinit.

Combinția de (Peg)Interferon alfa 2a (conform RCP-ului produsului) și BLV poate fi luată în considerare la pacienții fără intoleranță cunoscută/fără contraindicații (Peg)Interferon. Asocierea BULEVIRTIDUM cu (Peg)interferon este la latitudinea medicului prescriptor, ținând cont de prezența contraindicațiilor, a intoleranței cunoscute la interferon, și estimarea gradului de aderență la o terapie combinată ce poate cumula și reacțiile adverse ale Peg-Interferon alfa 2a. Terapia combinată cu Bulevirtidum-(Peg)Interferon la acești pacienți se administrează pe perioadă determinată (2 ani) cu evaluarea răspunsului terapeutic la 6 luni în cursul terapiei. Până în prezent conform ghidului EASL nu sunt suficiente date care să ateste beneficiul suplimentar al terapiei combinate și care să îl recomande ca tratament de primă linie.

##### **Durata tratamentului**

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului cu BLV în monoterapie, indiferent de asocierea cu analogii nucleozidici/nucleotidici pentru VHB. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic, biochimic și virusologic.

Terapia combinată Bulevirtidum-(Peg)interferon, cu durată limitată, se referă la tratamentul pe o perioadă determinată în care se anticipează obținerea răspunsului terapeutic (restul situațiilor de întrerupere a tratamentului, fără obținerea răspunsului terapeutic, definesc pacientul non-responder).

În monoterapia cu BLV, întreruperea tratamentului în acest context poate fi aplicată în 2 situații:

- seroconversia susținută în sistemul AgHBs (cu verificarea AgHBs/AChBs de cel puțin două ori într-un interval de minimum 6 luni)
- pierderea răspunsului virusologic, biochimic sau a beneficiului clinic (aparitia complicațiilor sau a decompensării conform pct. VII).

#### **V. Monitorizare terapeutică**

Pacienții vor fi incluși de către medicii prescriptori la începutul terapiei într-o bază de date electronică aparținând registrului de screening pentru hepatite cronice virale dezvoltat la Institutul Național de Sănătate Publică (INSP).

În acest scop unitățile sanitare care au medici specialiști de gastroenterologie sau specialiști de boli infecțioase în contract cu o casă de asigurări de sănătate și care consideră că au facilitățile necesare pentru efectuarea investigațiilor specifice și pentru managementul reacțiilor



adverse și a complicațiilor apărute în timpul terapiei vor solicita credențiale de utilizator de registru către Institutul Național de Sănătate Publică prin intermediul Direcțiilor de Sănătate Publică Județene (DSP).

Monitorizarea terapiei va include și introducerea parametrilor de monitorizare în acest registru, precum și a reacțiilor adverse raportate, managementul acestora, decizia de continuare sau întrerupere a terapiei.

Pentru a exclude o prezentare suplimentară a pacientului la medicul prescriptor, acesta va putea elibera prima rețetă dacă pacientul întrunește criteriile de includere în tratament, urmând ca în intervalul până la eliberarea celei de-a doua rețete să fie introduse toate datele solicitate de registru.

Reacțiile adverse, managementul, decizia de continuare sau întreruperea tratamentului vor fi introduse în registru în maxim 72 h de la instalarea evenimentului advers sau de la decizia de continuare/întrerupere a terapiei.

Reacțiile adverse vor trebui raportate și prin sistemul național de raportare al ANMDMR.

## **VI. Monitorizarea în cursul tratamentului**

### **Monitorizarea clinică, virusologică, biochimică, imagistică**

- Nivelul ARN-VHD și ADN-VHB trebuie determinat la fiecare 6 luni (24 săptămâni) sau atunci când situația clinică o impune (deteriorare clinică, creșterea valorilor transaminazelor)

- Testele biochimice corelate cu activitatea bolii [ALT (TGP)/AST (TGO), GGT], hemograma și testele care reflectă disfuncția hepatică (INR, albumina, bilirubina etc.) trebuie repetate la 6 luni (24 săptămâni) sau ori de câte ori este nevoie, în funcție de stadiul bolii hepatice

- Determinarea elastografică a fibrozei hepatice este recomandată anual în cursul terapiei cu BLV sau mai frecvent în funcție de stadiul afecțiunii

- Ecografia abdominală trebuie efectuată sistematic la 6 luni (24 săptămâni) interval în cursul terapiei cu BLV, în funcție de severitatea bolii hepatice, ca instrument de supraveghere pentru apariția hepatocarcinomului, pentru urmărirea progresiei bolii, fluxului sanguin portal, apariției ascitei.

- AgHBs, ac. anti-HBs și ADN VHB trebuie efectuate la fiecare 6 luni (24 săptămâni) în cursul terapiei de menținere; se vor iniția analogii nucleozidici/nucleotidici în raport cu criteriile expuse la punctul IV.

Se recomandă ca monitorizarea clinică, virusologică și imagistică necesară pentru aprecierea continuării terapiei să se efectueze la 48 săptămâni. Intervalul 48-52 săptămâni (perioada în care pacientul se află încă în tratament), permite medicului curant să obțină rezultatele biochimice, imagistice și virusologice și implicit să formuleze recomandarea de continuare a terapiei.

Se recomandă ca evaluarea cantitativă a ARN-VHD pre-terapeutic și în cursul monitorizărilor să fie efectuată la același laborator, pentru a minimaliza variabilitatea datorită tehnicilor diferite.

**La pacienții cu răspuns parțial la 48 de săptămâni de tratament, monitorizarea virusologică, biochimică și imagistică se va repeta la la 72 de săptămâni, și respectiv 96 săptămâni.**

**Notă: Monitorizarea virusologică, biochimică și imagistică se realizează în centrele care au inițiat tratamentul; aceleași centre vor face și recomandarea de continuare/oprire a terapiei.**

## **VII. Evaluarea răspunsului terapeutic**

Răspunsul terapeutic la BLV în monoterapie sau în combinație cu Peg-Interferon alfa 2a sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției coexistente cu virusul hepatitic B (VHB) se poate evalua prin determinarea valorilor ARN-VHD care trebuie să întrunească următoarele criterii pentru a defini un răspuns terapeutic: ARN-VHD nedetectabil sau reducerea cu 2log10 din valoarea pre-terapeutică și (preferabil), ALT/AST normale la 1 an (48 de săptămâni) de tratament. Pacienții la care se constată o scădere a valorilor ARN-VHD cu mai puțin de 2log10 la 48 săptămâni sunt considerați ca având răspuns virusologic parțial și vor putea continua terapia cu bulevirtidă până la 72 - 96 săptămâni (vezi **Nota 1**).

Pacienții la care nivelul ARN-VHD nu scade sau este mai mare decât valoarea pre-terapeutică se consideră a fi non-responderi la 48 de săptămâni.

Beneficiul clinic se definește prin încetinirea progresiei fibrozei (la teste non-invasive - bazate pe elastografie sau biomarkeri), ameliorarea disfuncției hepatice (evaluată prin scoruri funcționale hepatice: Child-Pugh, MELD) și prevenirea complicațiilor cirozei hepatice.

## **VIII. Monitorizarea și tratamentul reacțiilor adverse**

BLV este bine tolerat, fără efecte adverse semnificative care să impună oprirea terapiei.

Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite în cursul terapiei sunt:

- Fatigabilitate, greață, cefalee, vertij, leuco-trombopenie

- Reacții adverse la locul injecției s.c.

- Creșterea nivelului plasmatic al acizilor biliari fără disfuncție hepatică sau prurit, reversibilă la întreruperea tratamentului

- Decompensarea hepatică

- Reactivarea transaminazelor.

Monitorizarea va fi făcută de către medicul curant care prescrie rețetele lunare împreună cu medicul prescriptor ce a inițiat terapia (dacă rețetele ulterioare au fost eliberate de către alt medic decât medicul prescriptor inițial).

Este necesar să se acorde o atenție specială persoanelor cu vârsta peste 65 ani, pacienților cu insuficiența renală cronică, pacienților cu coinfecții (HIV, HCV) (nu există studii/date privind siguranța și eficiența tratamentului în aceste situații). Suplimentar, conform RCP-ului produsului este preferabil să nu fie administrat la femeile însărcinate și la femeile de vârsta fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă.



#### **IX. Criterii de oprire a tratamentului**

##### **1. Lipsa răspunsului virusologic**

##### **2. Decompensarea apărută în cursul terapiei**

În cazul pacientului non-responder la 48 de săptămâni de tratament (fără răspuns terapeutic), așa cum este definit la pct. VII, se recomandă întreruperea tratamentului cu BLV.

De asemenea, se recomandă oprirea tratamentului la valori ale transaminazelor >10 ori peste valoarea maximă a normalului și în oricare altă situație pe care medicul curant o consideră amenințătoare de viață.

La pacienții cu răspuns virusologic parțial la 48 de săptămâni de tratament, lipsa răspunsului virusologic este definită prin absența scăderii ARN-VHD cu mai mult de 2log10 din valoarea pre-terapeutică, după 96 de săptămâni de tratament.

Oprirea tratamentului cu BLV poate duce la reactivarea infecției cu VHD și VHB și la exacerbarea hepatitei.

În cazul opririi tratamentului trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică, inclusiv nivelurile transaminazelor, precum și încărcătura virală a ADN-VHB și a ARN-VHD.

În cazul întreruperii tratamentului cu BLV, ARN-VHD trebuie testat și după 1, 3, 6, 12 luni și ulterior anual pentru a monitoriza recidiva replicării virale.

**Nota 1: Întreruperea tratamentului cu BLV va fi decisă de către medicul curant care a inițiat tratamentul.**

#### **X. Prescrierea tratamentului**

Tratamentul se inițiază de către medicii din specialitatea gastroenterologie și medicii din specialitatea boli infecțioase, numiți medici prescriptori, din unitățile sanitare aflate în relație contractuală cu o casă de asigurări de sănătate, care au capacitatea tehnică de a efectua toate investigațiile menționate în evaluarea preterapeutică.

Rețetele de continuare a tratamentului pot fi eliberate, în baza scrisorii medicale emise de către medicii prescriptori din specialitatea gastroenterologie și specialitatea boli infecțioase din ambulatoriu, din zona teritorială în care locuiește bolnavul, care vor avea implicit și responsabilitatea supravegherii evoluției sub tratament, iar în cazul unor evenimente adverse semnificative va colabora cu medicul prescriptor care a inițiat terapia.

Tratamentul va fi prescris lunar, pentru o perioadă de 30 de zile, o cutie de Bulevirtidum asigurând tratamentul pentru 30 de zile,„.

### **3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT**

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, *adăugarea este definită ca „inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,„.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”



### 3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Infecția cu virusul hepatitic delta (VHD) care cauzează apariția hepatitei virale delta, reprezintă o problemă majoră de sănătate atât în România, cât și la nivel mondial. Se estimează că cel puțin 12 milioane de persoane la nivel global sunt afectate de infecția cu virusul hepatitic delta. În Uniunea Europeană infecția cu VHD este considerată o boală orfană, cu o prevalență estimată la 130.000 de pacienți. În România, deși a scăzut în ultimii ani ca urmare a programelor de vaccinare anti-VHB, a testării riguroase a sângelui și produselor derivate, infecția cu VHD rămâne ridicată, clasând țara noastră în rândul celor cu endemicitate pentru VHD, conform articolului elaborat de Liliana Gheorghe și publicat în revista Viruses 2025.

Descris ca un virus ARN incomplet, satelit, sau defectiv, virusul hepatitic delta nu se poate replica și transmite decât în prezența antigenului HBs (AgHBs) și poate determina apariția unei hepatite acute sau fulminante. VHD apare fie ca o coinfecție cu VHB, care poate fi autolimitată, fie ca o suprainfecție la pacienții cu infecție cronică cu VHB, ceea ce conduce la cronicizare în 70% până la 90% din cazuri. Majoritatea pacienților cu infecție cronică cu VHD prezintă o evoluție a bolii mai severă decât infecția cronică cu VHB, cu dezvoltarea cirozei în decurs de 2 ani la 10% până la 15% dintre pacienți.

Infecția cronică cu VHD este considerată similară la adulți și la pacienții pediatrici, atât în ceea ce privește caracteristicile bolii, patogeneza, cât și răspunsul la tratament, conform informațiilor disponibile în literatura de specialitate. Similar pacienților adulți, coinfecția cu VHB și VHD la pacienții pediatrici poate determina niveluri crescute de alanin aminotransferază, progresia rapidă a fibrozei și boală hepatică avansată.

În prezent, conform informațiilor disponibile în EPAR Hepcludex 2024, în UE nu există tratamente aprobate pentru infecția cronică cu VHD la copii, iar interferonul alfa (IFN- $\alpha$ ) în afara indicațiilor aprobate a fost utilizat pentru a întârzia progresia rapidă a bolii. Răspunsul observat la pacienții copii cu infecție cronică cu VHD tratați cu IFN- $\alpha$  este similar cu cel observat la adulții cu infecție cronică cu VHD, răspuns virologic susținut la 25%-30% dintre pacienți și recidivă tardivă la > 50% dintre pacienți.

Pentru pacienții pediatrici, tratamentul antiviral împotriva VHB/D se inițiază de către orice medic specialist în gastroenterologie pediatrică sau boli infecțioase. Această situație asigură un acces optim al pacienților la servicii, având în vedere complexitatea clinică și efectele adverse posibile.

Conform informațiilor disponibile în EPAR Hepcludex 2024, efectele favorabile ale bulevirtidei în ceea ce privește supresia virologică și reducerea transaminazelor sunt cunoscute din studiul pivot la adulți. Eficacitatea bulevirtidei la populația pediatrică este stabilită prin extrapolarea eficacității și siguranței de la adulți pe baza unei expuneri plasmatiche similare. Nu există date clinice privind eficacitatea, siguranța sau farmacocinetica la pacienții pediatrici. Extinderea indicației care a fost inițial autorizată s-a bazat pe un studiu de modelare și simulare și pe un studiu de extrapolare.



### 3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Bulevirtidum și DC Hepcludex 2 mg pulbere pentru soluție injectabilă este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în 4 state membre ale Uniunii Europene: Franța, Suedia, Italia și Bulgaria.

### 4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Bulevirtidum** având indicația aprobată centralizat: „Hepcludex este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată” **întreține criteriile de adăugare a unui nou segment populațional 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. Segmentul de pacienți care se adaugă este reprezentat de pacienți pediatrici cu vârsta de 3 ani sau peste, cu infecție cronică cu virusul hepatitic delta, cu o greutate de cel puțin 10 kg și cu boală hepatică compensată.**

### 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Bulevirtidum** și indicația: „Hepcludex este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu o greutate de cel puțin 10 kg cu boală hepatică compensată”.

Raport finalizat în 28.04.2026

#### Referințe bibliografice:

1. ORDINUL nr. 588 din 19 aprilie 2019, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 332 din 2 mai 2019 pentru aprobarea Planului-cadru național privind controlul hepatitelor virale în România pentru perioada 2019 – 2030
2. Letiția ȚUGU et al., Influența virusului hepatitic delta asupra istoriei naturale a cirozei hepatice compensate cu virus hepatitic B, Practica Medicală – VOL. IX, NR. 3(35), an 2014, [https://rjmp.com.ro/articles/2014.3/PM\\_Nr-3\\_2014\\_Art-9.pdf](https://rjmp.com.ro/articles/2014.3/PM_Nr-3_2014_Art-9.pdf)
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/542920/2024, CHMP extension of indication variation assessment report [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0031-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
4. Liana Gheorghe et al., Unveiling Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hepatitis D Among Vulnerable Communities in Romania, Viruses 2025, 17, 52; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11769301/pdf/viruses-17-00052.pdf>
5. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
6. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
7. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 5.994/2024 cu modificările și completările ulterioare
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Hepcludex [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250922167572/anx\\_167572\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250922167572/anx_167572_ro.pdf)
6. EPAR Hepcludex [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0031-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS

Farm Sp. Octavian MATEI