



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINATII (SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM)

INDICAȚIA: Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, tratați anterior cu AAD (agent antiviral cu acțiune directă) fără răspuns.

Data depunerii dosarului	19.12.2018
Numărul dosarului	10747

PUNCTAJ: 62





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINATII (**SOFOBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM**)

1.2. DC: VOSEVI 400mg/100mg/100mg

1.3 Cod ATC: J05AP56

1.4. Data eliberării APP: 26/07/2017

1.5. Detinatorul de APP: ROMASTRU TRADING SRL

1.6. Tip DCI: noua

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	400mg sofosbuvirum /100mg velpatasvirum/100 mg voxilaprevirum
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon cu 28 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	82781,570
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	2956,484

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Vosevi (EMA 18.08.2016)

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, tratați anterior cu AAD fără răspuns.	un comprimat administrat o dată pe zi.		<u>12 săptămâni</u>

AAD agent antiviral cu acțiune directă



2. INFECȚIA CU HCV

Virusul hepatitei C (HCV) este un virus care determina inflamatia ficatului cu afectarea functiei acestuia. Se transmite pe cale sangvina, prin expunere la sange infectat. Folosirea acelor contaminate pentru injectarea drogurilor este calea de transmitere cea mai intalnita. Simptomele HCV sunt moderate si nespecifice incluzand oboseala, simptome asemanatoare racelii, anorexie, depresie, perturbari ale somnului, dureri, prurit, vomă.

Unii pacienți au remisie spontană a virusului în șase luni după infecția acută, în timp ce majoritatea (75% până la 85% dintre pacienții infectați) va dezvolta hepatita cronică cu virus C (CHC).

Rata progresiei până la ciroză de la stadiile inițiale ale cicatrizării hepatice (fibroza) este variabilă și este influențată de consumul de alcool, de vârsta pacientului la momentul infestării, gradul de inflamație și fibroza pe biopsia hepatică, virusul imunodeficienței umane (HIV) și virusul hepatitei B (HBV) și de condițiile comorbide. Genotipurile infectante pot, de asemenea, să influențeze rata progresiei la ciroză; GT3 este asociat cu fibroza accelerată comparativ cu GT1, 2 și 4. Pacienții cu ciroza decompensată apărută ca urmare a progresiei cirozei au o supraviețuire semnificativ mai slabă în comparație cu pacienții cu ciroză compensată (ciroză decompensată de 1 an are o rată de supraviețuire de 61% față de ciroza compensată 95%).

Hepatita cronică cu virus C (HCV), dacă este lăsată netratată, poate provoca ciroză hepatică, insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular (CHC). HCV este capabilă să persiste și să scape din sistemul imunitar datorită unei rate de mutație ridicată, ceea ce a dus la o diversitate genetică considerabilă. CHC apare predominant la pacienții cu boală hepatică cronică și ciroză. Aproximativ 1% până la 5% dintre pacienții cu HCV cu ciroză vor fi diagnosticați cu CHC în fiecare an. Rata progresiei până la CHC este foarte variabilă și influențată de vârsta înaintată, sexul masculin, consumul de alcool și coinfectia cu VHB. Genotipurile infectante pot, de asemenea, să influențeze riscul de apariție a CHC; dezvoltarea CHC este mai mare la pacienții cu GT3 comparativ cu alte genotipuri, 80% dintre pacienții care dezvoltă HCC (carcinom hepatocelular) după aproximativ 8 ani.

HCV este, de asemenea, asociată cu un număr de manifestări extrahepatice ale bolii; 70-74% dintre pacienții cu HCV prezintă o formă de manifestare extrahepatică a bolii.

Diagnosticul infecției acute sau cronice HCV se bazează pe detectia ARN-ului viral printr-o metoda de înaltă sensibilitate ce poate detecta <15 unitati internationale [UI]/ml. Anticorpilor anti-HCV sunt detectabili prin metode imunoenzimatică, dar rezultatele pot fi negative în stadiile incipiente ale unei infecții acute și în cazul pacienților imunosupresați. În urma eliminării spontane sau datorită tratamentului anticorpilor anti-HCV persistă în absența ARN-ului viral, dar pot scădea și dispărea în final la unii pacienți.

Diagnosticul de HCC se bazează pe detectia atât a anticorpilor anti-HCV cât și a ARN-ului viral în prezența semnelor biologice și histologice de HCC. Eliminarea spontană a infecției fiind foarte rară după o perioadă de 4-6 luni, diagnosticul de HCC se confirmă numai după această perioadă.

Screening-ul pentru HCC este esențial în identificarea persoanelor infectate deoarece o proporție substanțială de pacienți nu prezintă simptome. Testele de diagnostic rapid se pot folosi pentru detectarea anticorpilor anti-HCV. Acestea folosesc diferite substraturi precum ser, plasmă, capilare pentru sânge sau fluid oral și nu necesită puncție venoasă sau echipamente costisitoare de laborator.

Înainte de începerea tratamentului este necesară:

- Identificarea unor alte posibile cauze ale bolii hepatice: infecții HBV, infecție HIV, consum alcool, afecțiuni de natură genetică și metabolică
- evaluarea severității patologiei ficatului: metode neinvazive: rigiditatea ficatului și biomarkeri în sânge ai fibrozei dau rezultate bune în detectia cirozei sau lipsei fibrozării, metode invazive: biopsie hepatică transjugulară, biopsie hepatică, histologie și stadializare.
- detectia și cuantificarea ARN-ului viral (UI/ml) și identificarea genotipurilor 1 /subgrupului 1a sau 1b HCV



●determinarea genetică a gazdei: genotiparea IL28B si-a pierdut valoarea predictivă odată cu noile terapii eficiente *interferon-free*, deci se va folosi numai in schemele in care numai peginterferon alfa (PegIFN- α) și ribavirin sunt disponibile sau in cazul selectatiei unor tratamente economice in cazul unor restrictii economice.

Contraindicatii terapeutice:

●Interferon alfa (IFN- α) si ribavirin: in tratamentul HCC pentru pacientii prezentand: depresie necontrolată, psihoză sau epilepsie, gravide sau cupluri neacceptând contraceptia recomandată, alte patologii severe, comorbiditati incluzând patologii ale retinei, tiroidita autoimună, ciroza decompensată.

●PegIFN- α : la pacienții cu neutrofile <1500/mm³ si/sau plachete \geq 90,000/mm³.

3. STUDII CLINICE

Combinatia (sofosbuvirum+velpatasvirum+voxilaprevirum) a fost evaluată în cadrul a patru studii de fază 3, două studii la pacienți expuși anterior la AAD și două studii la pacienți neexpuși anterior la AAD, cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, așa cum se rezumă în Tabelul 1.

Tabel 1

Studiu	Populație	Grupurile studiului și durata (Număr de pacienți tratați)	Detalii suplimentare privind studiul
POLARIS-1 (randomizat, dublu-orb)	Pacienți expuși anterior la inhibitori NS5A, GT1-6, cu sau fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 săptămâni (N=263) • Placebo 12 săptămâni (N=152) 	Studiu controlat cu placebo, în cadrul căruia pacienții cu infecție GT1 au fost randomizați în raport de 1:1 la SOF/VEL/VOX sau placebo timp de 12 săptămâni. Pacienții cu infecție GT2-6 au fost înrolați numai în grupul cu SOF/VEL/VOX, timp de 12 săptămâni.
POLARIS-4 (deschis)	Pacienți expuși anterior la AAD (care nu mai primiseră un inhibitor NS5A), GT1-6, cu sau fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 săptămâni (N=182) • SOF/VEL 12 săptămâni (N=151) 	Pacienții cu infecție GT1-3 au fost randomizați în raport de 1:1 la SOF/VEL/VOX sau SOF/VEL timp de 12 săptămâni. Pacienții cu infecție GT4-6 au fost înrolați numai în grupul de SOF/VEL/VOX, timp de 12 săptămâni.
POLARIS-2 (deschis)	Pacienți neexpuși anterior la AAD, GT 1, 2, 4, 5, 6, cu sau fără ciroză hepatică, GT 3 fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 săptămâni (N=501) • SOF/VEL 12 săptămâni (N=440) 	Pacienții cu infecție GT1-4 au fost randomizați în raport de 1:1 la SOF/VEL/VOX timp de 8 săptămâni sau SOF/VEL timp de 12 săptămâni. Pacienții cu infecție GT5-6 au fost înrolați numai în grupul cu SOF/VEL/VOX, timp de 8 săptămâni.
POLARIS-3 (deschis)	Pacienți neexpuși anterior la AAD, cu GT 3 și ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 săptămâni (N=110) • SOF/VEL 12 săptămâni (N=109) 	Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 SOF/VEL/VOX timp de 8 săptămâni sau la SOF/VEL timp de 12 săptămâni.

AAD: antiviral cu acțiune directă; GT = genotip; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir



În studiile clinice, tratamentul cu Vosevi a demonstrat rate mari de SVR12 (92% până la 100%) la toate subgrupele de pacienți din studiile efectuate în cadrul studiilor POLARIS 1-4. Vosevi timp de 8 sau 12 săptămâni pentru pacienții netratați anterior de AAD și la cei tratați, a fost bine tolerat, cu rate foarte scăzute de întrerupere tratamentului.

La pacienții tratați cu AAD fără răspuns (POLARIS-1 și PPOLARIS-4 în special) pacienții tratați cu 12 săptămâni de Vosevi SVR12 (răspuns virusologic susținut) a atins procentul de 97% (431/445), indiferent de genotip.

4. INFECȚIA HCV ÎN ROMÂNIA

În România prevalența hepatitelor este cunoscută fragmentar, dar puținele studii naționale estimează unele dintre cele mai mari prevalențe ale infecției cu virusurile hepatice B și C din Europa.

Strategia națională de sănătate 2014-2020 (SNS) a stabilit ca obiectiv strategic „reducerea incidenței bolilor transmisibile prioritare: hepatite B și C și asigurarea accesului pacienților la tratamente antivirale”. Acest obiectiv se preconizează a fi îndeplinit prin: a) implementarea de intervenții de prevenție primară integrate cu cele centrate pe transmiterea HIV și infecțiilor cu transmitere sexuală, în special în grupurile cu risc crescut; b) creșterea capacității furnizorilor de servicii de sănătate de prima linie pentru prevenire, diagnostic precoce și tratament; c) asigurarea accesului la monitorizare clinico-biologică și tratament; d) scăderea riscului ocupațional pentru personalul din sectoarele medical și social și e) creșterea gradului de cunoaștere a profilului epidemiologic național, prin îmbunătățirea sistemului informațional și efectuarea de studii de prevalență.

Acest obiectiv este în concordanță cu Strategia globală a sectorului sănătății (GHSS) privind hepatita virală 2016-2021 adoptată de OMS respectiv acela de eliminare a hepatitei virale ca amenințare la adresa sănătății publice până în 2030 (reducerea noilor infecții cu 90% și mortalitatea cu 65%).¹⁵

În prezent, nu există date certe cu privire la numărul persoanelor infectate cu VHC din țara noastră, deoarece nu au fost implementate programe sistematice de depistare activă, iar raportările din sistemul informațional de rutină sunt fragmentare.

Sistemul național de raportare se bazează pe raportarea hepatitelor acute tip B și C, în conformitate cu H.G. nr. 589/20071 și OMS nr. 1466/20082. Conform ultimului raport anual, în anul 2017 au fost raportate un număr de doar 238 cazuri, cu 28% mai puține față de anul precedent (n=329). Dintre acestea, 56% au fost hepatite virale acute tip B, iar 28% hepatite virale acute tip C, restul fiind cazuri de hepatită virală cronică (2 VHB, respectiv 3 cazuri VHC), hepatită perinatală (1 caz) și 14% suspiciuni de hepatită virală acută și cronică. Numărul cazurilor raportate de hepatită cronică a fost foarte redus, fapt ce stă la baza cunoașterii fragmentare a incidenței acestei patologii.

Există un număr foarte limitat de studii naționale publicate în ultimul deceniu care să conțină repere care ar putea sta la baza politicilor de sănătate publică în hepatitele virale de tip B/D și C. Un studiu realizat în perioada 2006 – 2008 pe un eșantion reprezentativ la nivel național a relevat o prevalență a infecției în rândul populației adulte de 4,4% (4,04% – 4,75%), la VHB, **de 3,2% (2,29% – 3,49%), la VHC**, cu afectare mai frecventă la bărbați, în cazul hepatitei B și, respectiv, la femei, în cazul hepatitei C. Totodată, a fost înregistrată o prevalență mai ridicată în populația de peste 40 ani și în mediul rural.¹⁶

Conform planului strategic de combatere a hepatitei virale pentru următorii ani, accentul trebuie pus pe următoarele activități: acces rapid pentru noi molecule EMEA aprobate pan-genotipice prin includerea în lista de compensare și accesul simplificat la tratament pentru pacienții VHC; Punerea în aplicare a registrului național și a dosarului electronic al pacientului în vederea obținerii unei monitorizări corecte este, de asemenea, o activitate considerată obligatorie pentru atingerea obiectivelor strategiei naționale.



5. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru hepatitele cronice de etiologie virală compensat în România se regăsește în HG Nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizat în 23 octombrie 2015 în secțiunea:

●C1, G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D, totalizând 15 de DCI-uri, dintre care 9 sunt indicate pentru HCC: Ribavirinum ****, Interferonum alfa-2a ****, Interferonum alfa-2b ****, Peginterferon alfa-2b ****, Peginterferon alfa-2a ****, Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) ****, Dasabuvirum ****, Combinații (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)****, Combinații (Elbasvirum + Grazoprevirum)****

●C1, G7 Ciroza hepatică, totalizând 19 de DCI-uri, unde se regăsesc aceleași 9 DCI-uri pentru HCC:

Ribavirinum ****, Interferonum alfa-2a ****, Interferonum alfa-2b ****, Peginterferon alfa-2b ****, Peginterferon alfa-2a ****, Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) ****, Dasabuvirum ****, Combinații (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)****, Combinații (Elbasvirum + Grazoprevirum)****

6. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL INFECTIEI HCV

Conform ghidului Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice privind „*Tratamentul Hepatitei C*” publicat în 2018, scopul principal al terapiei antivirale pentru hepatita cu virus C este eradicarea infecției. Infecția este eradicată la mai mult de 99% dintre pacienții care obțin un răspuns virusologic susținut (RVS). Acesta este definit prin absența detectării ARV HCV după 12 sau 24 săptămâni de tratament antiviral. La pacienții fără ciroză RVS se asociază în general cu rezoluția bolii hepatice. În schimb, la pacienții diagnosticați cu ciroză persistă riscul complicațiilor severe de tipul insuficienței hepatice și hipertensiune portală; totuși fibroza hepatică poate regresa și implicit riscul complicațiilor hepatice scade.

Date recente arată că riscul de HCC și de mortalitate este redus semnificativ, dar nu complet eliminat la pacienții cirofici care elimină HCV spre deosebire de pacienții netratați și de pacienții care nu obțin un RVS. HCV poate afecta și cogniția și o supresie eficientă a virusului este asociată cu reversia abnormalităților prezente la un examen RMN.

Medicamentele recomandate în Europa pentru HCV sunt enumerate în următorul tabel.

Medicament	Prezentare	Doza
Medicamente pangenotipice sau combinații de medicamente:		
Sofosbuvir	Tablete 400 mg	1 tableta/zi
Sofosbuvir/velpatasir	Tablete 400 mg SOF/100 mg VEL	1 tableta/zi
Sofosbuvir/velpatasir/voxilaprevir	Tablete 400 mg SOF/100 mg VEL/100 mg VOX	1 tableta/zi
Glecaprevir/pibrentasvir	Tablete 100 mg/40 mg	2 tablete/zi
Medicamente pentru Genotipuri specifice sau combinații de medicamente:		
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablete 400 mg/90 mg	
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Tablete 75 mg/12.5 mg/50 mg	1 tableta/zi
Dasabuvir	250 mg	2 tablete/zi



Grazoprevir/elbasvir	100 mg/50 mg	1 tableta/zi 1 tableta/zi
-----------------------------	--------------	------------------------------

Regimuri terapeutice bazate pe IFN-free, ribavirin-free, AAD utilizate la pacienții infectați cu HCV fără ciroză sau cu ciroză hepatică compensată (Child-Pugh A), incluzând pacienți care nu au fost tratați pentru infecția cu HCV și pacienți care au fost tratați anterior cu IFN-pegilat și ribavirină; IFN-alfa pegilat, ribavirină și sofosbuvir; sofosbuvir și ribavirină.

Aceleași scheme de tratament cu IFN-free, ribavirină-free ar trebui să fie utilizate la pacienții infectați cu HIV-coinfecți, la fel ca la pacienți fără infecție cu HIV, rezultatele virologice ale terapiei sunt identice. Modificări ale tratamentului sau ajustări ale dozei ar trebui să se efectueze în cazul interacțiunilor cu medicamente antiretrovirale.

Ori de câte ori este posibil (aceeași durată de tratament, echivalent SVR), regimuri combinate cuprinzând două medicamente sunt preferate, regimurile triple de combinații, pentru a minimiza riscul de efecte secundare și interacțiuni medicamentoase.

Nu există scheme de tratament asociate cu IFN free, ribavirină free disponibile pentru pacienții netratați anterior (definiți ca pacienți care niciodată nu au fost tratați pentru infecția cu HCV) și la pacienții tratați anterior (definiți ca pacienți cu HCV care au fost tratați anterior cu pegilat IFN-alfa și ribavirină; pegilat IFN-alfa, ribavirină și sofosbuvir; sau sofosbuvir și ribavirină), fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A), recomandată pentru fiecare genotip / subtip de HCV în 2018.

Recomandări pentru tratamentul pacienților infectați cu HCV - monoinfecți sau HCV / HIV coinfectați cu hepatită cronică C compensată (Child-Pugh A) ciroză, inclusiv pacienți netratați anterior (definiți ca pacienți care nu au fost tratați niciodată pentru infecția cu HCV) și cu pacienți tratați anterior (definiți ca pacienți care au fost tratați anterior cu IFN-a pegilat și ribavirină, IFN-a pegilat, ribavirină și sofosbuvir sau sofosbuvir și ribavirină).

Până în anul **2011**, tratamentul standard pentru hepatita cu virus C era reprezentat de ●asocierea dintre peginterferon alfa și ribavirin, regim administrat timp de 24 sau 48 de săptămâni. Cu această schemă terapeutică, pacienții infectați cu virusul C, genotipul 1, din America de Nord prezentau o rată de răspuns virologic susținut de 40%, iar pacienții din Europa de Vest prezentau o rată de răspuns virologic susținut de 50%. Rate mai mari de RVS au fost observate pentru pacienții infectați cu virusul C genotipurile 2, 3, 5 sau 6 (pana aproape de 80% si mai mari pentru genotipul 2 fata de genotipurile 3, 5 sau 6) și respectiv rate intermediare de RVS au fost observate pentru pacienții care aveau genotipul 4.

Începând cu anul **2011**, au fost introduse în terapia hepatitei cu virus C, noi scheme de tratament care au inclus primele două medicamente din o noua clasă: AAD ●boceprevir și ●telaprevir. Ambele medicamente inhibă proteaza virală NS3-4A serin-proteaza și au fost autorizate de către Agenția europeană a medicamentului pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C, genotip 1, în asociere cu peginterferon și ribavirin. Cu aceste noi scheme terapeutice (boceprevir + peginterferon + ribavirină sau telaprevir + peginterferon + ribavirină) pacienții cu HCC, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, incluși într-un studiu de fază III, au prezentat rate de RVS la 12 săptămâni de 65% până la 75%, comparativ cu cele obținute în urma administrării dublei-terapii peginterferon+ribavirină. Totuși reacțiile adverse ale acestor triple combinații terapeutice și costul obținerii unui RVS la pacienții cu fibroza hepatică avansată sunt de așa natură încât ele nu ar mai trebui folosite la pacienții infectați cu HCV genotipul 1, de îndată ce alte opțiuni terapeutice mai eficiente și mai bine tolerate sunt disponibile.



Odată cu aprobarea centralizată, în anul **2014**, a trei noi medicamente AAD: ●sofosbuvir, ●simeprevir pentru genotipurile 1 sau 4 și ●daclatasvir fiecare dintre acestea trei poate fi un component al unei triple terapii în asociere cu peginterferon și ribavirin rezultând praguri ale RVS de 60-100% în funcție de ●combinăția terapeutică folosită, de ●genotipul HCV, de ●prezența unor substituții preexistente de aminoacizi detectabile, ce determină o rezistență la medicamentele AAD folosite și de ●gradul de severitate al patologiei ficatului. Chiar dacă aceste combinații sunt mai bine tolerate decât triplele combinații cu telaprevir și boceprevir, tabloul reacțiilor lor adverse cât și de management rămân o provocare datorită folosirii peginterferon și ribavirin.

Cele două regimuri de tratament recomandate în 2011, nu mai sunt considerate scheme optime de tratament în anul 2015. Totuși, în cazurile în care nu sunt disponibile noile medicamente AAD, cele două triple terapii, ●boceprevir + peginterferon + ribavirin și ●telaprevir + peginterferon + ribavirin, rămân opțiuni terapeutice acceptabile pentru hepatita virală cu virus C, genotipul 1.

Recomandările pentru tratamentul HCC (incluzând pacienții fără ciroza și pacienții cu ciroza compensată Child-Pugh A):

- Indicațiile pentru tratamentul HCC în cazul pacienților coinfectați cu HIV sunt identice cu cele pentru pacienții cu monoinfecție HCV. Modificarea tratamentului și ajustarea dozelor este necesară în cazul interacțiunii cu medicamentele antiretrovirale.
- Terapiile *IFN-free*, *Ribavirin-free*, *regimuri terapeutice bazate pe antivirale cu acțiune directă* sunt cele mai bune opțiuni atunci când sunt disponibile la pacienții cu monoinfecție HCV, coinfectie HCV/HIV, fără ciroză și cu ciroză compensată Child-Pugh A datorită eficienței lor virusologice, ușurinței administrării, profilului de siguranță și tolerabilității.
- Când este posibil (aceeași durată a tratamentului, SVR similar), regimurile combinate cuprinzând două medicamente antivirale cu acțiune directă sunt preferate regimurilor triple, pentru a reduce riscul interacțiunilor medicamentoase și efectelor adverse.

Schemele terapeutice abordate în prezent, sunt individualizate în funcție de genotip.

Tabel 1 Recomandări pentru tratamentul pacienților HCV-mono infectați sau coinfectați cu HCV/HIV cu HCC fără ciroză incluzând tratamentul pacienților naivi și al celor cu tratament antiviral anterior (pacienți tratați anterior cu PegIFN- α și ribavirin; PegIFN- α , ribavirin și sofosbuvir; sau sofosbuvir și ribavirin).

Pacienți	Tratament anterior	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+D SV
Genotip 1a	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	8-12 săpt.	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu



Genotip 1b	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	8-12 săpt.	8 săpt. (F0-F2) 12 săpt. (F3)	8 săpt. (F0-F2) 12 săpt. (F3)
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
Genotip 2	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 3	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 4	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (HCV- ARN<800.000 UI/ml)	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 5	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 6	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu

DAA, antivirale cu acțiune directă; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, Virus hepatitic C; HIV, virus imunodeficienței umane; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir; săpt., săptămâni.

Tabel 2 Recomandări pentru tratamentul pacienților HCV-mono infectați sau coinfecțați cu HCV/HIV cu HCC cu ciroză compensată Child-Pugh A incluzând tratamentul pacienților naivi și al celor cu tratament antiviral anterior (pacienți tratați anterior cu PegIFN- α și ribavirin; PegIFN- α , ribavirin și sofosbuvir; sau sofosbuvir și ribavirin).



Pacienți	Tratament anterior	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+D SV
Genotip 1a	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
Genotip 1b	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
Genotip 2	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 3	naiv	Nu	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	Nu	16 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu
Genotip 4	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 5	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 6	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu



	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
--	------------------------------	----------	----------	----	----	----	----

DAA, antivirale cu acțiune directă; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, Virus hepatitic C; HIV, virus imunodeficienței umane; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir; săpt., săptămâni.

Recomandări pentru tratamentul pacienților HCV infectați, **cu ciroză decompensată** :

- Pacienții cu ciroză decompensată Child-Pugh B și C, fără indicație de transplant hepatic și fără comorbidități care ar putea să le afecteze supraviețuirea, ar trebui tratați de urgență.
- Regimurile terapeutice cu inhibitori de protează sunt contraindicate în cazul pacienților cu ciroză decompensată Child-Pugh B și C.
- Pacienții cu ciroză decompensată Child-Pugh B și C, fără indicație de transplant hepatic, pot fi tratați cu doză fixă din combinație Sofobusvir și Ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5,6), sau cu doză fixă din combinație Sofobusvir și Velpatasvir (toate genotipurile), cu Ribavirină în funcție de greutatea zilnică (1000 mg sau 1200 mg la pacienți cu greutate <75 kg sau >= 75 kg respectiv), timp de 12 săptămâni.
- În cazul pacienților cu ciroză decompensată Child-Pugh B și C, fără indicație de transplant hepatic, tratați cu Sofobusvir și Ledipasvir cu Ribavirină, sau Sofobusvir și Velpatasvir cu Ribavirină, se poate începe cu o doză de 600 mg de Ribavirină, cu ajustarea dozei în funcție de toleranță.
- Pacienții cu ciroză decompensată Child-Pugh B și C, cu contraindicații pentru Ribavirină sau cu toleranță scăzută la Ribavirină, ar trebui să primească doză fixă din combinația Sofobusvir și Ledipasvir (genotipurile 1, 4, 5,6), sau doza fixă din combinația Sofobusvir și Velpatasvir (toate genotipurile) pentru 24 săptămâni, fără Ribavirină.
- Din cauza riscului crescut de efecte adverse la pacienții cu ciroză decompensată este indicată și necesară evaluare clinică și paraclinică frecventă, atât în timpul tratamentului antiviral, cât și după terminarea acestuia.

8. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

8.1.HAS

Medicamentul Vosevi a fost evaluat de către Comitetul pentru Transparență, cu decizia din 6 Decembrie 2017.

Rezultatul evaluării atestă faptul că:

- **Beneficiul medical efectiv (SMR) al terapiei cu Vosevi este substanțial/importan**
- VOSEVI aduce o îmbunătățire minoră a serviciului medical (ASMR IV)
- **Comisia a acordat aviz favorabil pentru obținerea rambursării.**

Evaluarea dosarului a luat în considerare rezultatele din 4 studii de fază III:

☑ 2 studii la pacienții infectați cu HCV cu genotipurile 1 până la 6 cu eșec la tratamentul anterior cu AAD:

- POLARIS-1 la pacienții cărora li sa administrat un inhibitor al NS5A;
- POLARIS-4 la pacienții cărora li se administrează un inhibitor AAD altul decât un inhibitor al NS5A;

☑ 2 studii la pacienții infectați cu HCV cu genotipuri netratate de la 1 la 6

- POLARIS-2 la pacienții cu genotipuri 1, 2, 4, 5 și 6 fără ciroză sau ciroză și genotipul 3 fără ciroză;
- POLARIS-3 la pacienții cu genotipul 3 cu ciroză compensată.

Potrivit evaluatorului, analiza datelor clinice demonstrează că :



☑ Eficiența tratamentului este importantă (> 90%), cu o durată între 8 și 12 săptămâni, în funcție de categoria de pacienți: cu sau fără ciroză compensată (numai pentru Child-Pugh A).

☑ Eficiența a fost demonstrată la pacienții care au eșuat la tratamentul cu antivirale cu acțiune directă anterior disponibile, în special în absența unui inhibitor al NS5A, pentru care opțiunile terapeutice disponibile sunt foarte limitate și insuficient validate.

☑ Profilul său de siguranță, rezistență este satisfăcător, dar potențialul său de a interacționa cu alte medicamente este important.

Pe baza datelor clinice, principalele puncte recunoscute de Comitetul pentru Transparență, în cadrul raportului de evaluare, sunt:

☑ Severitatea hepatitei virale C este legată de evoluția către cronicizare, care poate duce la ciroză pe termen lung, insuficiență hepatocelulară sau carcinom hepatocelular. Dintre cele 6 genotipuri ale virusului hepatitei C, genotipul 1 este predominant.

☑ Vosevi este un tratament curativ.

☑ Pentru Vosevi Raportul Eficacitatea/ Efectelor nedorite este important.

☑ Chiar dacă există alternative terapeutice, VOSEVI este tratamentul de elecție la pacienții care nu au răspuns la AAD disponibili anterior, în special cei care au eșuat la un inhibitor NS5A, pentru care opțiunile terapeutice disponibile sunt foarte limitate și insuficient validate.

8.2 NICE

Combinatia (sofosbuvirum+velpatasvirum+voxilaprevirum) a fost evaluat de către National Institute for Health and Care Excellence iar raportul a fost publicat în data de 28 Februarie 2018.

Rezultatul raportului este pozitiv și constă în recomandarea Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ca opțiune pentru tratarea hepatitei cronice C la adulți, numai dacă este utilizat așa cum se specifică în tabelul de mai jos și compania furnizează medicamentul la același preț sau mai mic decât cel convenit cu unitatea de profil.

Istoric tratament	Genotip	Afectare hepatică	Recomandare
Trtatament cu AAD	1-6	Fara ciroza sau cu ciroza compensata	Recomandare pozitiva pentru 12 saptamani de tratament
Fara tratament	3	Fara ciroza sau cu ciroza compensata	Recomandare pozitiva pentru 8 saptamani de tratament

Experții clinici și cei ai pacienților au indicat că Sofosbuvir/Velpatasvir.Voxilaprevir este eficient atunci când DAA nu are succes. Acest lucru este important în special deoarece nu există tratamente recomandate de către NICE disponibile în această situație. Comitetul a fost de acord cu experții clinici și cei ai pacienților că există o nevoie nesatisfăcută atunci când tratamentul cu DAA nu are succes și Sofosbuvir/Velpatasvir /Voxilaprevir este eficient pentru genotipurile 1-6 ale hepatitei C la persoanele care au primit DAA înainte.

De asemenea, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oferă o durată de tratament scurtă pentru persoanele care nu au mai primit DAA înainte. Comitetul a recunoscut că pacienții și clinicienii ar recomanda un tratament eficace și tolerabil, în special persoanelor care au primit tratament cu DAA fără succes înainte.

Acesta a concluzionat că Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir este o opțiune de tratament valoroasă.

Dovezile clinice cheie pentru Sofosbuvir – velpatasvir - voxilaprevir au provenit de la 4 studii clinice controlate aleatorii în faza 3 (POLARIS -1,-2,-3 și -4). Membrii Grupului de Revizuire a Evidenței ERG a considerat că studiile au fost în general bine desfășurate, cu toate că a existat un risc ridicat de favorizare la POLARIS -2, -3 și -4 deoarece erau studii în regim deschis, și deoarece doar POLARIS -1 a selectat aleatoriu toți pacienții. Rezultatele studiilor au indicat un răspuns viral susținut ridicat la 12 săptămâni, cu valori între 80% la 100%, indiferent de genotipul virusului hepatitei



C, stadiul cirozei sau istoricul tratamentului. Comitetul a concluzionat că Sofosbuvir – velpatasvir - voxilaprevir este eficient pentru tratarea hepatitei C cronice la toate subgrupurile și pentru genotipurile 1-6. Sofosbuvir /Velpatasvir/ Voxilaprevir este în general bine tolerat.

Din perspectiva cost-eficacității , feedback-ul comisiei a fost:

Folosind ipotezele preferate ale comitetului și reducerile de preț confidentiale pentru Sofosbuvir – velpatasvir - voxilaprevir și comparatorii săi, ICER pentru Sofosbuvir – velpatasvir - voxilaprevir au fost mai mici de 20,000 £ per an de viață ajustat în funcție de calitate (QALY) obținut, cu excepția scenariului cu 12 săptămâni de tratament pentru Sofosbuvir – velpatasvir – voxilaprevir pentru persoanele cu genotip 3 și ciroză compensată care nu au primit DAA

Comitetul a concluzionat că Sofosbuvir – velpatasvir - voxilaprevir este eficient din punct de vedere al costului pentru populațiile din analiza cazului de bază al companiei. Acesta poate fi recomandat pentru tratarea hepatitei C cronice:

- Ca tratament de 12 săptămâni pentru persoanele cu genotipurile 1-6 (cu sau fără ciroză compensate) care au primit DAA și
- Ca un tratament de 8 săptămâni pentru persoanele cu genotip 3 (cu sau fără ciroză compensate) care nu au primit DAA înainte.

Comitetul a luat în considerare că Sofosbuvir – velpatasvir - voxilaprevir ar putea fi considerat inovator și că există o nevoie neacoperită de persoane care au primit un tratament cu AAD fără succes pentru care Vosevi este soluția potrivită.

8.3. SMC

Raportul de evaluare a fost publicat la 9 aprilie 2018 și a evaluat Vosevi pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei cronice (HCV) la adulți.

Concluzia :

Vosevi este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei cronice (HCV) la adulți care nu au reușit să obțină un răspuns virologic sustinut (SVR) cu un anti-viral cu acțiune directă (AAD)

Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir a fost asociat cu rate mari de SVR la adulții cu VHC cronic, care nu au reușit să obțină un răspuns cu medicamente AAD și la cei care nu au primit aceste medicamente. Recomandarea ia în considerare beneficiile unei scheme de acces la pacienți (PAS) care îmbunătățește rentabilitatea sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir.

Experții clinici consultați de SMC au considerat că există o nevoie nesatisfăcută în acest domeniu terapeutic, și anume pentru opțiunile eficiente de tratament pentru pacienții care nu au reușit să obțină SVR cu AAD.

În studiile care au înrolat adulți care nu au realizat SVR cu regimuri AAD cE includea un inhibitor NS5A (în POLARIS-1) și inhibitor NS5B, dar nu un inhibitor al NS5A (în POLARIS-4) s-au asociat 12 săptămâni de sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir cu rate mari de SVR12 de 96% și respectiv 98% . În mod corespunzător, ratele de eșec virologic au fost scăzute și s-a constatat că adăugarea de voxilaprevir la Sofosbuvir/Velpatasvir mărește bariera în calea rezistenței și, în special, reduce riscul de apariție a ASN NS5A RAV (în principal Y93H) la eșec virologic.



8.4. IQWIG/ G-BA

Obiectivul prezentului raport a constat în **evaluarea beneficiului suplimentar al SOF/VEL/VOX comparat cu terapia comparatoare adecvată (ACT)** în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică tip C.

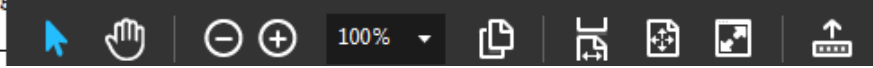
13 întrebări de cercetare au rezultat inițial ca urmare a terapiilor comparatoare specificate de G-BA pentru diferite grupuri de pacienți. Evaluarea a fost efectuată prin intermediul unor rezultate relevante pentru pacienți, pe baza datelor furnizate de companie în dosar.

Rezultatul evaluării beneficiului suplimentar al SOF/VEL/VOX în comparație cu ACT este prezentată succint în tabelul de mai jos:





Categorie pacienți per genotip/istoric tratament	ACT	Probabilitatea și mărimea beneficiului suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 1, fără ciroză	Ledipasvir/sofosbuvir sau ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir (dacă este cazul, plus ribavirină)	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 1, cu ciroză compensată	Ledipasvir/sofosbuvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 2, fără ciroză	Sofosbuvir plus ribavirină sau sofosbuvir/velpatasvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 2, cu ciroză compensată	Sofosbuvir plus ribavirină sau sofosbuvir/velpatasvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 3, fără ciroză	Sofosbuvir plus ribavirină sau sofosbuvir/velpatasvir	Indiciu al unui beneficiu suplimentar necuantificabil, cel mult minor ^{b, c}
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 3, cu ciroză compensată	Sofosbuvir plus ribavirină sau sofosbuvir/velpatasvir	Indiciu al unui beneficiu mai mic ^{b, d}
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 4, fără ciroză	Ledipasvir/sofosbuvir sau ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus ribavirină	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 4, cu ciroză compensată	Ledipasvir/sofosbuvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 5, fără ciroză	Ledipasvir/sofosbuvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 5, cu ciroză compensată	Ledipasvir/sofosbuvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 6, fără ciroză	Ledipasvir/sofosbuvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar





Pacienți adulți netratați anterior cu DAA cu HCC de genotip 6, cu ciroză compensată	Ledipasvir/sofosbuvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți adulți tratați anterior cu DAA cu HCC	Tratamentul individual specificat de medic luând în considerare tratamentul sau tratamentele anterioare, genotipul și aprobarea respectivă. La alegerea terapiei antivirale trebuie luate în considerare eventualele rezistențe transversale, în special în cazul inhibitorilor de protează.	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar

9. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus o declarație proprie răspundere susținând un nivel de compensare de 100% în 18 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia, Croația.

10. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – fara restrictii comparativ cu RCP	15
2.2. IQWIG/GBA –cu resticții comparativ cu RCP	7
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	62

11. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare precum și conform listei înaintate de către Comitetul pentru stabilirea bolilor transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice stabilită în conformitate cu OMS nr 444/08.04.2015, DCI Combinații (sofosbuvirum+velpatasvirum+voxilaprevirum) **întrunește punctajul de admitere 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.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

12. RECOMANDARI

Recomandăm actualizarea protocoalelor terapeutice astfel încât DCI Combinatii (sofosbuvirum+velpatasvirum+voxilaprevirum) să fie inclusă în schemele terapeutice pentru hepatita virală C cronică la adulți.

Șef DETM

Farm. Pr. Felicia Ciulu Costinescu

