



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM)

INDICAȚIA: Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți

Data depunerii dosarului	19.12.2018
Numărul dosarului	10748

PUNCTAJ: 62





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINATII (**SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM**)

1.2. DC: EPCLUSA 400mg/100mg

1.3 Cod ATC: J05AX69

1.4. Data eliberării APP: 06/07/2016

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
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon cu 28 comprimate filmate

1.8. Pret (Lei)- conform Ordinului Nr. 1468 din 21.11. 2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	41218,720
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	1472,097





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

Indicație terapeutică ^a	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	un comprimat administrat o dată pe zi.		<u>12 săptămâni</u>
	Poate fi luată în considerare adăugarea de Ribavirina pentru pacienții cu infecție genotip 3, cu ciroză hepatică compensată		
Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți, cu ciroză hepatică decompensată	Epclusa (un comprimat administrat o dată pe zi)+Ribavirina		<u>12 săptămâni</u>

a. Include pacienții cu infecție concomitentă cu virusul imunodeficienței imune (HIV) și pacienți cu infecție cu HVC

2. INFECȚIA CU HCV

Virusul hepatitei C (VHC) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale bolii hepatice progresive, având un impact semnificativ asupra sănătății umane la nivel mondial. Organizația Mondială a Sănătății estimează că aproximativ 170-200 milioane de persoane, circa 3% din populația mondială, sunt infectate cu virusul hepatitei C, iar 3-4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume.

Impactul infecției virale asupra țesutului hepatic variază de la leziuni histologice minime până la fibroză intensă și ciroză, carcinom hepatocelular, insuficiență hepatică, cauzând anual aproximativ 350 000-500 000 decese la nivel global.

Numeroase studii clinice, epidemiologice și anatomopatologice au atras atenția asupra asocierii manifestărilor extrahepatice cu infecția cronică cu VHC, incluzând diabet zaharat tip II, vasculite sistemice, afecțiuni cardiovasculare, disfuncție cognitivă, boala renală cronică și limfom non-Hodgkin cu celula B. Patogenia determinărilor extrahepatice nu este pe deplin elucidată, fiind implicate mecanisme directe, citopatice și indirecte, mediate imunologic.

VHC posedă o mare variabilitate genetică, virusul având o rată înaltă de replicare. Există minim 7 genotipuri, în Europa genotipul prevalent este 1b în 47% din cazuri, urmat de 1a în 17% și de genotipul 3 în 6% din cazuri. Infecția cronică se datorează: răspunsului inadecvat al imunității înnăscute, deficiențelor mecanismului imun adaptativ, producerii de cvasispecii virale și imunotoleranței organismului infectat.

Modalitățile de transmitere sunt reprezentate de: transfuzii sanguine, intervenții chirurgicale, tratamente stomatologice, consumul de droguri intravenoase, relații sexuale neprotejate, perinatal.



Screening-ul VHC

Având în vedere caracterul asimptomatic al multor infecții cu VHC și potențialul de cronicizare, care, în faze avansate, determină complicații hepatice și extra-hepatice, screening-ul VHC este deosebit de important.

Societatea Română de Gastroenterologie și Hepatologie (SRGH) recomandă testarea tuturor subiecților cu vârsta peste 45 ani și aparținând grupurilor cu risc crescut de infectare cu virus hepatic C (personal medical-in special cei cu profil de activitate chirurgical, pacienții care efectuează hemodializă, transfuzii de sânge și a derivatele lui, utilizatorii de droguri, persoane infectate cu HIV, cei cu risc de transmitere perinatală, sexuală). Screeningul este necesar în vederea identificării persoanelor infectate ținând cont că o proporție semnificativă de pacienți sunt asimptomatici.

Screeningul pentru infecția cu VHC presupune detectarea calitativă a anticorpilor anti-VHC prin teste imunoenzimatiche ELISA de generația a treia din serul sau plasma umană, sau prin teste de diagnostic rapid. Testele de diagnostic rapid folosesc diferite substraturi precum ser, plasmă, capilare pentru sânge sau fluid oral și nu necesită puncție venoasă sau echipamente costisitoare de laborator. În cazul în care anticorpii anti-VHC sunt pozitivi, se recomandă determinarea HVC-ARN-ului viral.

Diagnosticul VHC

Diagnosticul infecției cu VHC poate fi stabilit prin screening sau prin evaluarea de rutină a pacienților care prezintă semne clinice sau simptome sugestive pentru afecțiuni hepatice cronice sau anomalii ale markerilor de laborator (sindrom de hepatocitoliză), compatibile cu infecția cronică a VHC.

Testarea de prima linie în vederea stabilirii diagnosticului infecției VHC se bazează pe detectarea anticorpilor anti-HVC prin metode imunoenzimatiche. Dacă aceștia sunt pozitivi, se recomandă determinarea VHC-ARN-ului viral în serul sau plasma pacientului printr-o metoda moleculară cantitativă de înaltă sensibilitate ce poate detecta <15 unități internaționale [UI]/ml-metoda Real-time PCR.

Diagnosticul infecției acute și cronice cu VHC se bazează pe detectarea VHC-ARN-ului viral în serul sau plasma pacientului.

La pacienții cu anticorpii anti-VHC pozitivi și un rezultat negativ VHC-ARN-ului viral se recomandă retestarea VHC-ARN-ului la 12 săptămâni și la 24 săptămâni pentru a confirma vindecarea spontană a infecției cu virus hepatic C. Concentrația VHC-ARN fluctuează pe parcursul evoluției infecției cronice; temporar, concentrația poate scădea sub nivelul de detecție. De aceea, un rezultat negativ VHC-ARN nu exclude prezența infecției cronice.

Diagnosticul infecției cronice cu VHC se bazează pe detectarea atât a anticorpilor anti-VHC cât și VHC-ARN-ului viral. În remisiunea spontană a infecției VHC recente, VHC-ARN-ul se negativează de obicei, după 4-6 luni, astfel încât diagnosticul de infecție cronică cu HVC se poate pune abia după această perioadă.

La pacienții imunocompromiși, testarea VHC-ARN-ului viral ar trebui să facă parte din evaluarea inițială deoarece anticorpii anti-VHC pot avea valori fals-negative în această populație.

Înainte de începerea tratamentului este necesară:

- Identificarea altor posibile cauze ale bolii hepatice: infecție HVB, infecție HIV, consum alcool, afecțiuni de natură genetică, autoimună, metabolică;
- evaluarea severității afectării hepatice :



a) metode neinvazive pentru detecția fibrozei hepatice:

- markeri biologici măsurați în sângele periferic (parametri unici sau scoruri ce combină mai mulți parametri) :

APRI, FiB-4, Fibrotest/Fibromax;

- tehnici imagistice care măsoară rigiditatea hepatică, în principal elastografice: Fibroscan (metoda recomandată de SGRH pentru evaluarea cirozei hepatice) , elastografie RMN.

b) metode invazive: puncție-biopsie hepatică, diagnosticare histopatologică și stadializare.

● detecția și cuantificarea ARN-ului viral (UI/ml) și identificarea genotipului 1 /subgrupului 1a sau 1b HCV.

Se recomandă investigarea cu atenție a pacienților pentru evaluarea severității afecțiunilor cardiace, respiratorii și renale concomitente, care ar putea impune limitări în utilizarea terapiei antivirale.

Contraindicații terapeutice:

○ **Interferon alfa (IFN- α) și Ribavirin:**

- Boli neurologice;
- Boli psihice (demență, depresie necontrolată, psihoză sau epilepsie etc.);
- Diabet zaharat decompensat;
- Boli autoimune;
- Boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată;
- Afecțiuni respiratorii severe, necontrolate;
- Hb < 11g/dl;
- Număr de leucocite < 5.000 /mm³;
- Număr de PMN < 1.500 /mm³.

○ **Terapie Interferon-free:**

- pacienți cu ciroză decompensată Child-Pugh B și C;
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abținere de cel puțin 3 luni;
- la pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral: medicamente care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) sau ai citocromului P450 (CYP) (rifampicină, rifabutină, sunătoare [Hypericum perforatum], carbamazepină, fenobarbital și fenitoină). Administrarea concomitentă va determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice a medicamentelor cu acțiune antivirală directă și poate duce la pierderea eficacității acestora.

3.STUDII CLINICE

Combinatia (sofosbuvirum+velpatasvirum) a fost evaluată în cadrul a trei studii de fază 3 la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6, cu sau fără ciroză hepatică compensată, într-un studiu de fază 3 la pacienți cu infecție de genotip 1 până la 6, cu ciroză hepatică decompensată, și într-un studiu de fază 3 la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6 și infecție concomitentă cu VHC/HIV-1, astfel cum se detaliază în tabelul următor:

Tabel : Studii efectuate cu Eplusa la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6

Studiu	Populație	Grupurile studiului (Număr de pacienți tratați)



ASTRAL-1	Genotip 1, 2, 4, 5 și 6 NTA și TA, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	Epclusa timp de 12 săptămâni (624) Placebo timp de 12 săptămâni (116)
ASTRAL-2	Genotip 2 NTA și TA, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	Epclusa timp de 12 săptămâni (134) SOF+RBV timp de 12 săptămâni (132)
ASTRAL-3	Genotip 3 NTA și TA, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	Epclusa timp de 12 săptămâni (277) SOF+RBV timp de 24 săptămâni (275)
ASTRAL-4	Genotip 1, 2, 3, 4, 5 și 6 NTA și TA cu ciroză hepatică decompensată clasa B conform clasificării CPT	Epclusa timp de 12 săptămâni (90) Epclusa + RBV timp de 12 săptămâni (87) Epclusa timp de 24 săptămâni (90)
ASTRAL-5	Genotip 1, 2, 3, 4, 5 și 6 NTA și TA, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1	Epclusa timp de 12 săptămâni (106)

NTA = pacienți netratați anterior; TA = pacienți tratați anterior (incluzându-i pe cei la care o schemă de tratament pe bază de peginterferon alfa + ribavirină cu sau fără un inhibitor al proteazei VHC a înregistrat un eșec)

- ASTRAL-1 a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo timp de 12 săptămâni la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 4, 5 sau 6. Tratamentul cu Epclusa a demonstrat rate mari de RVS12, 97% până la 100%, în cadrul studiului ASTRAL-1, la toate genotipurile VHC studiate.
- ASTRAL-2 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, care a evaluat tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni, comparativ cu tratamentul cu SOF+RBV timp de 12 săptămâni la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 2. În cadrul studiului ASTRAL-2, tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni a demonstrat superioritatea, cu RVS12 de 99%, față de tratamentul cu SOF+RBV timp de 12 săptămâni, cu SVR12 de 94%, la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 2.
- ASTRAL-3 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, care a evaluat tratamentul cu Epclusa timp de 12 săptămâni, comparativ cu tratamentul cu SOF+RBV timp de 24 săptămâni la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 3. În studiul ASTRAL-3, pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 3, tratați cu 12 săptămâni cu Epclusa, RVS12 (răspuns virusologic susținut) a atins procentul de 95%, față de pacienții tratați cu SOF+RBV timp de 24 săptămâni, unde RVS12 a atins un procent de 80%.
- ASTRAL-4 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, efectuat la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 și ciroză hepatică clasa B conform clasificării CPT. La niciun pacient cu infecție cu VHC de genotip 2, 4 sau 6 nu s-a înregistrat eșec virusologic, pentru studiul ASTRAL-4. În cadrul acestui studiu, răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni (RSV12), a fost superior pentru pacienții care au primit tratament cu Epclusa+Ribavirin 12 săptămâni (RSV12=94%), față de cei care au primit tratament cu Epclusa 12 și 24 săptămâni, RSV12=83%, respectiv 86%.
- ASTRAL-5 a evaluat 12 săptămâni de tratament cu Epclusa la pacienți cu infecție cu VHC cu genotipul 1, 2, 3 sau 4 care au fost infectați concomitent cu HIV-1 (genotipurile VHC 5 și 6 au fost premise, dar nu au fost incluși pacienți cu respectivele genotipuri). În studiul ASTRAL-5, RVS12 a fost obținut de 19/19 pacienți cu ciroză hepatică; RSV12 a variat între 92% și 100%, în funcție de genotipul VHC. Niciun pacient nu a prezentat o recădere a HIV-1 pe durata studiului, iar valorile CD4+ au fost stabile pe durata tratamentului.



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:

- 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;
- creșterea rolului și capacității furnizorilor de servicii de sănătate de prima linie de prevenire, diagnostic precoce și tratament a infecțiilor cu virus hepatic B, conform competențelor specifice;
- asigurarea accesului la monitorizare clinico-biologică, la tratament antiviral specific pentru pacienții eligibili, conform ghidurilor naționale;
- minimizarea riscului biologic ocupațional la personalul din sistemul medical și din sistemul de asistență socială (inclusiv vaccinare HVB și acces gratuit la profilaxie postexpunere)
- creșterea gradului de cunoaștere a profilului epidemiologic al infecției HVB și HVC în populația generală sau în anumite grupuri populaționale prin studii de prevalență, dezvoltarea registrului național al pacienților infectați cu HVB/HVC.

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 majoră la adresa sănătății publice până în 2030 (reducerea cu 90% a cazurilor de hepatită virală C și reducerea mortalității cu 65%, acces la testare și tratament).

Planul-cadru național propune **cinci direcții strategice** pentru planificarea și implementarea intervențiilor de sănătate publică împotriva hepatitelor virale, și anume:

- Informații pentru acțiuni țintite.** Este vizată dezvoltarea unui sistem strategic și solid de informare pentru a cunoaște și înțelege epidemia hepatitică virală și a formula intervenții țintite. În egală măsură, sunt prevăzute, acțiuni de informare, educare și conștientizare a populației;
- Intervenții cu impact.** Se referă la succesivitatea intervențiilor cu impact semnificativ, de-a lungul întregii cascade a îngrijirilor, necesar a fi furnizate pentru atingerea țintelor privind hepatitele virale;
- Furnizarea echitabilă a serviciilor.** Recomandă cele mai eficiente metode pentru furnizarea serviciilor către populații vulnerabile din zone geografice diverse cu accent pe echitate, maximizarea impactului și a calității;
- Finanțare sustenabilă.** Urmărește identificarea modelelor de finanțare cele mai eficiente pentru serviciile de sănătate, astfel încât povara financiară asupra pacienților și familiilor lor să nu fie insuportabilă;
- Inovație pentru accelerarea progresului.** Identifică ariile cu deficit științific și tehnologic, în care inovația este necesară pentru a îmbunătăți intervențiile împotriva hepatitelor virale și a atinge țintele globale asumate pentru anii 2020 și 2030.

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 informațional de rutină 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 în sistemul național de supraveghere pentru hepatitele virale tip B și C 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.

Unele studii naționale publicate în ultimul deceniu conțin repere care stau 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.

Studiul efectuat de Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile din cadrul Institutului Național de Sănătate Publică în anul 2013 la „pacienți spitalizați cu alte afecțiuni decât cele din sfera hepato-bilio-pancreatică” a relevat o prevalență a de 4,2% a infecției VHB active (Ac anti-HBc pozitivi și Ag HBs pozitivi) și, respectiv, de 5,6% a infecției cu VHC. Totodată, imunitatea postvaccinală a fost evidențiată la 38,6% din populație și la 82,2% în populația 0-4 ani.

Drept concluzie generală la cercetările epidemiologice disponibile, se constată că România înregistrează niveluri ridicate ale prevalenței infecțiilor cu virusurile hepatitice B și C. De asemenea, se constată că sistemul informațional de rutină oferă o cunoaștere fragmentară a cazurilor noi de boală, iar inexistența unui registru de boală limitează posibilitățile de urmărire a evoluției bolii.

În ultimii ani au fost înregistrate progrese spectaculoase în vindecarea infecției cu VHC, datorită noii generații de medicamente cu acțiune antivirală directă (DAA), care asigură o rată de succes de peste 95%, indiferent de stadiul de fibroză, la pacienții cu genotipul 1, care este omniprezent în rândul pacienților români, excepție făcând consumatorii de droguri injectabile, în rândul cărora sunt prezente și alte genotipuri și /sau subtipuri: genotipurile 1B (50%), 1A (23,1%), 3A (7,7%) și 4 (11,5%)¹⁸. Administrarea tratamentului fără interferon și ribavirină a simplificat conduita terapeutică și a redus exponențial efectele adverse.

Conform planului strategic de combatere a hepatitei virale pentru următorii ani, un rol important în managementul pacienților cu hepatita C este reprezentat de accesul rapid pentru noi molecule EMEA aprobate pan-genotipice prin includerea în lista de compensare, 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.

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 INFECȚIEI 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, pentru a preveni complicațiile hepatice și extrahepatice ale infecției cu HCV, îmbunătățirea calității vieții și prevenirea transmiterii infecției cu virusul hepatitic C. Infecția este eradicată la mai mult de 99% dintre pacienții care obțin un răspuns virologic susținut (RVS), acesta este definit prin absența detectării HCV-ARN după 12 săptămâni sau 24 săptămâni de tratament antiviral. La pacienții fără ciroză, RVS se asociază în general cu rezoluția bolii hepatice (normalizarea valorilor enzimelor hepatice și îmbunătățirea sau chiar dispariția inflamației/ fibrozei hepatice). În schimb, la pacienții diagnosticați cu fibroza avansată (F3 METAVIR) sau ciroză (F4) persistă riscul complicațiilor severe;



totuși fibroza hepatică poate regresa și scade riscul complicațiilor hepatice de tipul insuficienței hepatice și hipertensiune portală

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, în special în prezența altor cauze de afectare hepatică: sindrom metabolic, consum de alcool și coinfectie cu Virus hepatitic B.

Tabel: Medicamentele recomandate în Europa pentru VHC sunt enumerate în următorul tabel :

Medicament	Prezentare	Doza
Medicamente pangenotipice sau combinații de medicamente:		
Sofosbuvir	Comprimate 400 mg	1 comprimat/zi
Sofosbuvir/velpatasvir	Comprimate 400 mg SOF/100 mg VEL	1 comprimat /zi
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Comprimate 400 mg SOF/100 mg VEL/100 mg VOX	1 comprimat /zi
Glecaprevir/pibrentasvir	Comprimate 100 mg/40 mg	3 comprimate/zi
Medicamente pentru Genotipuri specifice sau combinații de medicamente:		
Sofosbuvir/ledipasvir	Comprimate 400 mg/90 mg	1comprimat/zi
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Comprimate 75 mg/12.5 mg/50 mg	2 comprimate/zi
Dasabuvir	Comprimate 250 mg	2 comprimate/zi
Grazoprevir/elbasvir	Comprimate 100 mg/50 mg	1 comprimat/zi

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, coinfecție 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.



Table 1 Recomandări pentru tratamentul pacienților HCV-mono infectați sau coinfecțați 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 proteaze 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 doza 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.



7. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE 8.2 NICE

7.1 HAS

Epclusa a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 19 Octombrie 2016.

Comitetul a concluzionat că:

- Beneficiul terapeutic estimat (SMR) este substanțial/important.
- Epclusa a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV), în aceeași măsură ca alte AAD disponibile (Harvoni, Daklinza, Olysio, Viekirax, Exviera), în tratarea pacienților adulții cu HVC cu GT de la 1 la 6.
- Comisia de Transparență a recomandat includerea Epclusa în sistemul de compensare.

Analiza datelor clinice

- Studiile au arătat eficacitate pangenotipică substanțială (> 90%) pentru EPCLUSA, cu o durată de tratament de 12 săptămâni pentru toți pacienții (cu sau fără ciroză), spre deosebire de alternativele disponibile care necesită cel mai adesea adăugarea de ribavirină și / sau prelungirea duratei tratamentului până la 24 săptămâni.
- Frecvența reacțiilor adverse este asemănătoare cu a reacțiilor adverse raportate în tratamentul cu alte opțiuni terapeutice recomandate în prezent pentru pacienții de genotip 1, 3 și 4.
- Pentru genotipul 2, EPCLUSA a înregistrat o eficacitate superioară terapiei combinate cu sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni, fără a înregistra o diferență semnificativă în răspuns pentru pacienții netratați anterior, dar nu este optimă pentru genotipul 3.
- Pentru genotipurile 5 și 6, datele sunt limitate și nu permit diferențierea diverselor opțiuni de tratament disponibile.
- Profilul de siguranță a fost satisfăcător și comparabil cu cel al altor combinații disponibile pe bază de sofosbuvir. Rezistența și profilul interacțiunii medicamentoase sunt satisfăcătoare.

7.2 NICE

Epclusa a fost evaluată de către National Institute for Health and Care Excellence iar raportul a fost publicat în data de 25 Ianuarie 2017.

Comitetul a concluzionat că:

- studiile au indicat că sofosbuvir – velpatasvir este eficient pentru tratarea hepatitei C cronice în toate subgrupurile pentru toate genotipurile.
- Sofosbuvir – velpatasvir este recomandat ca opțiune pentru tratarea hepatitei C cronice la adulți, în subgrupurile indicate mai jos, dacă compania asigură medicamentul cu reducerea agreată în contractul de discount simplu.

- Virus Hepatitic C genotipuri 1 și 3-6 (HCV)

Comitetul a concluzionat că sofosbuvir – velpatasvir ar putea fi considerat o alternativă terapeutică cost-eficientă pentru resursele NHS:

- pentru tratarea HCV genotipurile 1 și 3-6 indiferent de genotip, istoricul tratamentului și stadiul cirozei.
- pentru tratarea HCV genotip 3 la persoanele cu ciroză compensată.
- HCV Genotip 2

Comitetul a concluzionat că sofosbuvir – velpatasvir ar putea fi considerat ca utilizarea cost-eficientă pentru resursele NHS pentru tratarea HCV genotipul 2 la persoane cu:



- boală netratată cu ciroză compensate
- boală tratată cu sau fără ciroză compensată

Sofosbuvir – velpatasvir nu a fost recomandat la persoanele cu HCV genotip 2 netratat ,care nu au ciroză și care pot lua tratamentul cu interferon, din cauza ratei de creștere a cost – eficienței (ICER) în comparație cu peginterferon alfa plus ribavirină. ICER a fost între 35,100 £ (pe baza probabilităților de tranziție din Cardoso et al 2010) și 39,800 £ (pe baza probabilităților de tranziție din Fattovich et al. 1997) per an de viață ajustat din punct de vedere calitativ câștigat (QUALY).

- **Ciroză decompensată**

Comitetul a concluzionat că Sofosbuvir – Velpatasvir plus ribavirină ar putea fi considerat ca utilizare cost-eficientă pentru resurse NHS în tratarea cirozei decompensate.

Dovezile clinice cheie pentru Sofosbuvir – Velpatasvir au provenit de la 4 studii clinice de faza III controlate, randomizate (ASTRAL-1,-2,-3 și -4). Grupul de revizuire a dovezilor (ERG) a considerat că studiile au fost în general bine efectuate, cu toate că a existat un risc ridicat de favorizare în cazul ASTRAL -2 și -3 deoarece acestea erau studii în regim deschis. Compania nu a putut efectua meta-analiza de rețea pentru toate subgrupurile.

Experții clinici au considerat că Sofosbuvir/Velpatasvir este un tratament inovator datorită regimului de dozare simplu, efecte adverse minime și interacțiunilor minime cu alte medicamente și eficacității în ciroza decompensată (care poate reduce nevoia unui transplant de ficat).

Comitetul a recunoscut importanța de a avea un tratament suplimentar eficace și tolerabil pentru persoanele cu hepatita C cronică și a concluzionat că Sofosbuvir/Velpatasvir ar putea fi o opțiune valoroasă, în special pentru HCV genotip 3.

7.3 SMC

Autoritatea de resort a eliberat 3 rapoarte de evaluare pentru Eplcusa, prin separarea recomandărilor de tratament pe baza dosarele de depunere ale Companiei, dosare ce au vizat indicațiile de tratament funcție de grupurile de pacienți, respectiv genotip viral infectant.

Raportul din 07 Octombrie 2016 a evaluat Eplcusa pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei cronice (HCV) la pacienții adulți cu infecție cronică cu VHC genotip 3 (GT3).

Concluziile:

- Eplcusa este acceptată pentru utilizarea restricționată în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei cronice (HCV) la pacienții adulți cu infecție cronică cu VHC genotip 3 (GT3).
- Sofosbuvir/Velpatasvir timp de 12 săptămâni, comparativ cu administrarea de sofosbuvir plus ribavirină timp de 24 de săptămâni, a îmbunătățit semnificativ supresia virologică susținută la adulții cu hepatită cronică virală C genotipul 3.

Raportul din 08 Septembrie 2017 a evaluat Eplcusa pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei cronice (HCV) la pacienții adulți cu:

- genotipul 2, 5 sau 6 infecție cronică cu VHC
- ciroză decompensată, indiferent de genotipul HCV cronic

Concluziile:

- Eplcusa este acceptată pentru utilizarea restricționată în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul pacienților cu infecții cronice VHC genotipurilor 2, 5 și 6 și pentru pacienții cu ciroză decompensată, indiferent de genotipul VHC cronic



- Sofosbuvir/Velpatasvir a fost asociat cu rate ridicate de supresie virologică susținută la adulții cu infecție cronică cu VHC genotip 1, 2, 4, 5 și 6, inclusiv cei cu ciroză decompensată.
- Sofosbuvir/Velpatasvir a fost asociat cu o supresie virologică susținută semnificativ superioară comparativ cu Sofosbuvir plus Ribavirină la adulții cu infecție cronică cu VHC de genotip 2.

Raportul din 9 Martie 2018 - a evaluat Eplcusa pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei cronice (VHC) la pacienții adulți cu infecție cu VHC de genotip 1 sau 4.

Concluziile:

- Eplcusa este acceptata pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei cronice (VHC) la pacienții adulți cu infecție cu VHC de genotip 1 sau 4.
- Sofosbuvir/Velpatasvir a fost asociat cu rate mari de supresie virologică susținută la adulții cu infecție cronică cu VHC genotip 1 și 4, inclusiv cei cu ciroză decompensată.

7.4 IQWiG

În conformitate cu §35a din Codul Social (SGB) Cartea V, Comisia Federală Comună (GBA) a comandat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) evaluarea beneficiului combinației de medicamente sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL). Evaluarea a fost efectuată pe baza unui dosar întocmit de compania farmaceutică Gilead. Dosarul a fost transmis IQWiG la data de 13 iulie 2016.

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

Opt 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 în comparație cu ACTa este prezentat succint mai jos:

Tabelul 37: Sofosbuvir/velpatasvir – mărimea și probabilitatea beneficiului suplimentar

Subpunct	Terapia comparatoare adecvată ^a	Mărimea și probabilitatea beneficiului suplimentar
Pacienți cu genotip 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 cu genotip HCC de genotip 1 cu ciroză compensată	Ledipasvir/sofosbuvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți cu HCC de genotip 2 fără ciroză, sau cu ciroză compensată	Sofosbuvir plus ribavirină	Indiciu privind un beneficiu suplimentar considerabil ^b
Pacienți cu HCC de genotip 3 fără ciroză, sau cu ciroză compensată	Sofosbuvir plus ribavirină	Indiciu privind un beneficiu suplimentar necuantificabil ^b
Pacienți cu genotip HCC de genotip 4 fără ciroză	Ledipasvir/sofosbuvir sau ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus ribavirină	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar



Pacienți cu genotip HCC de genotip 4 cu ciroză compensată	Ledipasvir/sofosbuvir	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți cu HCC de genotip 5 fără ciroză, sau cu ciroză compensată	Peginterferon alfa și ribavirină	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți cu HCC de genotip 6 fără ciroză, sau cu ciroză compensată	Peginterferon alfa și ribavirină	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți cu HCC de genotip 1 cu ciroză decompensată	Ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirină	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
Pacienți cu HCC de genotip 2-6 cu ciroză decompensată	Cel mai bun tratament simptomatic	Nu se demonstrează un beneficiu suplimentar
a: Prezentarea ACT respectivă specificată de G-BA. b: Beneficiul suplimentar nu se demonstrează pentru pacienții infecției concomitent cu HIV, deoarece compania nu a prezentat date pentru acești pacienți. ACT: terapia comparatoare adecvată; BSC: cel mai bun tratament simptomatic; HCC: hepatită cronică tip C; G-BA: Comisia Federală Comună; HIV: virusul imunodeficienței umane		

Abordarea privind extragerea unei concluzii generale privind beneficiul suplimentar este propunerea IQWiG.
G-BA decide beneficiul suplimentar

7.5 G-BA

Accesibil doar in limba germană

8. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus o declarație proprie răspundere susținând un nivel de compensare de 100% în 25 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Cipru, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Malta, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia, Croația.

9. CALCUL COSTURILOR TERAPIEI

Combinatii (Sofosbuvirum+Velpatasvirum)

Epclusa(Sofosbuvirum+Velpatasvirum) 400/100 mg comprimate filmate este condiționată în cutii care conțin câte un flacon cu 28 comprimate și au prețul cu amănuntul maximal pe ambalaj cu TVA 41218,720 lei.

Conform RCP-ului, Sofosbuvirum+Velpatasvirum se administrează în doze de un comprimat de 400/100 mg, administrat o dată pe zi, timp de 12 săptămâni, ceea ce înseamnă un cost al terapiei de: 123656,148 lei (1472,097 PVA/UT x 7 zile x 12 săptămâni).



11.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 – fără restricții comparativ cu RCP	15
2.2. IQWiG – a fost evaluat/ indice beneficiu minor	7
2.3. G-BA-a fost evaluat-accesibil doar în limba germană	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 25 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	62

12.CONCLUZII

Conform OMS.861/2014 actualizat, cu modificările și completările ulterioare, DCI **Combi-nații (sofosbuvirum+velpatasvirum)** 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, aprobată prin Hotărâre de Guvern, pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți.

13.RECOMANDARI

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

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