



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LEDIPASVIR /SOFOSBUVIR

INDICAȚIA: TRATAMENTUL HEPATITEI C CRONICE

Data depunerii dosarului	29.06.2015
Număr dosar	28187

PUNCTAJ: 60

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ledipasvir /Sofosbuvir
- 1.2. DC: Harvoni 90mg/400mg
- 1.3 Cod ATC: nealocat la data publicării RCP
- 1.4. Data eliberării APP: 17.11.2014
- 1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences International Ltd Marea Britanie
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon x 28 comprimate filmate

#### 1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	73 943,77 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2 698,20 RON

#### 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Harvoni

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă, maximă și medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Harvoni este indicat pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adulți.	Doza recomandată de Harvoni este de un comprimat administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente.	<p>❖ <u>pacienți cu HCC de genotip 1 sau genotip 4</u></p> <p>A. <u>pacienți fără ciroză hepatică</u></p> <p>🚦 <u>Harvoni: 12 săptămâni</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Poate fi luată în considerare o durată de 8 săptămâni pentru pacienții cu infecție cu genotip 1, netratați anterior</li><li>• Trebuie luată în considerare o durată de 24 săptămâni pentru pacienții tratați anterior, cu opțiuni incerte de repetare ulterioară a tratamentului.</li></ul> <p>B. <u>pacienți cu ciroză hepatică compensată</u></p> <p>🚦 <u>Harvoni: 24 săptămâni</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• poate fi luată în considerare o durată</li></ul>



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

		<p>de 12 săptămâni pentru pacienții la care se estimează un risc scăzut de progresie clinică a bolii și care au opțiuni de repetare ulterioară a tratamentului.</p> <p>C. <u>pacienți cu ciroză hepatică decompensată sau pre-/post-transplant hepatic</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✚ <u>Harvoni + ribavirină: 24 săptămâni</u></li></ul> <p>❖ <u>pacienți cu HCC de genotip 3</u></p> <p><u>pacienți cu ciroză hepatică și/sau cu eșec al tratamentului anterior</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✚ <u>Harvoni + ribavirină: 24 săptămâni</u></li></ul>
--	--	--

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Raportul de evaluare a medicamentului cu denumirea comercială Harvoni a fost publicat la data de 26 iunie 2015 pe site-ul autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța.

Harvoni reprezintă o combinație între două medicamente antivirale cu acțiune directă: sofosbuvir, inhibitor al polimerazei NS5B și ledipasvir, inhibitor al complexului de replicare virală NS5A.

Sofosbuvirul, considerat primul analog nucleotidic specific pentru virusul hepatitei virale C, a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială Sovaldi în luna ianuarie 2014, pentru administrarea în hepatita virală C, genotipurile 1,2,3,4,5 și 6, în asociere cu alte medicamente antivirale.

Combi-nația dintre sofosbuvir și ledipasvir a fost autorizată centralizat la data de 11 noiembrie 2014 pentru tratarea hepatitei virale C, genotipurile 1,3 și 4.

Eficacitatea și siguranța combinației antivirale provenite din 8 studii clinice, depuse spre evaluare de către deținătorul autorizației de punere pe piață au fost analizate de către experții francezi în vederea emiterii avizului de rambursare prin sistemul asigurărilor de sănătate.

În următorul tabel sunt prezentate sumar cele 8 studii clinice analizate.





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabel 1.

Nr. crt.	Protocol studiu clinic/ Nr. de pacienți înrolați (n)	Design-ul studiului	Particularitățile pacienților înrolați	Randomizare	
				Grupuri de tratament	Durata tratamentului administrat
1.	ION-1/ n=870	fază III, fără braț de control, deschis, randomizat	genotipul 1 și 4 naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză	SOF/LVD, n=217 SOF/LVD +RBV, n=218 SOF/LVD, n=217 SOF/LVD +RBV, n=218	12 săptămâni 12 săptămâni 24 săptămâni 24 săptămâni
2.	ION-3/ n=647	fază III, fără braț de control, deschis, randomizat	genotipul 1, naivi la tratamentul antiviral, fără ciroză	SOF/LVD, n=215 SOF/LVD +RBV, n=216 SOF/LVD, n=216	8 săptămâni 8 săptămâni 12 săptămâni
3.	ION-2/ n=440	fază III, fără braț de control, deschis, randomizat	genotipul 1, cu eșec la tratamentul cu PR±IP, cu sau fără ciroză	SOF/LVD, n=109 SOF/LVD +RBV, n=111 SOF/LVD, n=109 SOF/LVD +RBV, n=111	12 săptămâni 12 săptămâni 24 săptămâni 24 săptămâni
4.	ERADICATE/ n=51	fază IIa, nerandomizat, deschis	genotipul 1, naivi la tratamentul antiviral anti VHC, coinfectați cu HIV-1	SOF/LVD, n=25 SOF/LVD +RBV, n=26	12 săptămâni
5.	ELECTRON/ n=51	fază II, deschis	genotipul 3, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză	SOF/LVD±RBV, n=51	12 săptămâni
6.	SIRIUS/ n=154	studiu academic desfășurat în Franța, dublu-orb	genotipul 1, cu ciroză, cu eșec la tratamentul cu IP	SOF/LVD +RBV, n=77 SOF/LVD, n=77	12 săptămâni 24 săptămâni
7.	LONESTAR/ n=100	fază II	naivi la tratamentul antiviral sau cu eșec la tratamentul precedent cu inhibitor de protează	SOF/LVD SOF/LVD +RBV	8 și 12 săptămâni



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

8.	SOLAR/ n=302	fază II, deschis	genotip1 cu ciroză decompensată care au primit un transplant de ficat sau sunt în așteptarea unui transplant hepatic	SOF/LVD +RBV SOF/LVD +RBV	12 săptămâni 24 săptămâni
----	--------------	------------------	--	------------------------------	------------------------------

SOF=sofosbuvir, LDV=ledipasvir, RBV=ribavirină, IP=inhibitori de protează (boceprevir și telaprevir), PR=peginterferon și ribavirină

Obiectivul principal final, valabil pentru cele 8 studiile clinice, a fost obținerea unui răspuns virologic susținut, definit prin ARN VHC < 25UI/ml la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului antiviral.

#### **Studiile clinice cu protocoale ION-1 și ION-3**

- pacienții înrolați în studiul ION-1 au fost stratificați în funcție de subtipurile genotipul viral 1 (a sau b) și de prezența sau absența cirozei (absența cirozei a fost confirmată fie prin biopsie hepatică, efectuată în ultimii 2 ani de la diagnosticarea infecției virale, fie cu ajutorul fibroscan-ului, efectuat în ultimele 6 luni, scorul obținut fiind  $\leq 12,5$ kPa, fie utilizând 2 metode combinate: Fibro Testul, scor  $\leq 0,48$  și scorul APRI  $\leq 1$ )
- pacienții înrolați în studiul ION-3 au fost stratificați în funcție de subtipul a sau b a genotipul viral 1
- criteriile de includere în aceste studii au fost similare

#### **Rezultatele studiilor**

- media de vârstă a pacienților înrolați a fost 52 de ani (cu limitele de vârstă pentru studiul ION-1: 18 ani-80 ani, iar pentru studiul ION-3: 20-75ani)
- în ambele studii, 60% dintre pacienții înrolați au fost de sex masculin
- caracteristicile pacienților înrolați în cele două studii, sunt descrise în tabelul 2

Tabel 2

Caracteristicile pacienților înrolați	ION-1				ION-2		
	SOF/LVD 12 S	SOF/LVD+RBV 12S	SOF/LVD 24 S	SOF/LVD+RBV 24S	SOF/LVD 8 S	SOF/LVD+RBV 8S	SOF/LVD 12 S
N	214	217	217	217	215	216	216
Genotip 1a, n (%)	144 (67)	148 (68)	146(67)	143 (66)	171(80)	172(80)	172 (80)
Încărcătură virală (ARN virală), media Log <sub>10</sub> mL	6,4	6,4	6,3	6,3	6,5	6,4	6,4



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

IL28B CC, n (%)	55(26)	76 (35)	52 (24)	73 (34)	56 (26)	60 (28)	56 (26)
Cirotici, n (%)	34(16)	33 (15)	33 (15)	36 (17)	0	0	0
<b>Scorul METAVIR calculat utilizând Fibro Testul, n (%)</b>							
FO-F1	57(27)	56(26)	62(29)	66(30)	72(33)	81(38)	72(33)
F2	56(26)	55(25)	47(22)	60(28)	65(30)	61(28)	65(30)
F3-F4	100(47)	104 (48)	107(49)	91(42)	77(36)	71(33)	79(37)
Neinterpretabil	1 (<1)	2(1)	1 (<1)	0	1 (<1)	3(1)	0

- În ambele studii, indiferent de grupul de tratament, s-au obținut procente importante de răspunsuri virusologice susținute (> 90%)

În tabelul următor sunt prezentate răspunsurile virusologice susținute rezultate din cele două studii clinice.

Tabel 3

	ION-1				ION-3		
	SOF/LVD 12 săptămâni	SOF/LVD+RBV 12 săptămâni	SOF/LVD 24 săptămâni	SOF/LVD+RBV 24 săptămâni	SOF/LVD 8 săptămâni	SOF/LVD+RBV 8 săptămâni	SOF/LVD 12 săptămâni
<b>RVS12,n/N (%), [IC95%]</b>							
Total	209/214 (97,7%) [94,6 ; 99,2]	211/217 (97,2%) [94,1 ; 99,0]	213/217 (98,2%) ND	215/217 (99,1%) ND	202/215 (94%) [89,9 ; 96,7]	201/216 (93,1%) [88,8 ; 96,1]	206/216 (95,4%) [91,7 ; 97,8]
Pacienți fără ciroză	177/180 (98,3%)	178/184 (96,7%)	181/184 (98,4%)	179/181 (98,9%)	202/215 (94%)	201/216 (93,1%)	206/216 (95,4%)
Pacienți cu ciroză	32/34 (94,1%)	33/33 (100%)	32/33 (97%)	36/36 (100%)	-	-	-
Absența răspunsului terapeutic	5/217	6/217	4/217	2/217	13/215	15/216	10/216



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Eșec la tratamentul antiviral administrat în studiu	0	0	1	0	0	0	0
Recăderi	1	0	1	0	11/215 (5,1%)	9/216 (4,2%)	2/216 (0,9%)
Altele	4	6	2	2	2	6	8

Altele: retragerea consimtamantului, pacient pierdut din monitorizare

- răspunsul virusologic susținut, conform rezultatelor studiului ION-1, nu a fost influențat de genotipurile 1 (a sau b), sau IL 28B și nici de către asocierea ribavirinei la combinația ledipasvir/sofosbuvir
- 2 dintre pacienții infectați cu virusul hepatitic C, genotipul 4d au fost înrolați în studiul ION-1 și au atins răspunsul virusologic susținut după 12 săptămâni de la terminarea administrării tratamentului antiviral (unul dintre cei 2 pacienți a primit tratament timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir, iar celălalt a primit tratament timp de 24 de săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină)
- numărul de pacienți cirofici înrolați în studiul ION-1 și tratați timp de 12 săptămâni fiind foarte mic (34 cu SOF/LVD și 33 cu SOF/LVD+RBV), nu au putut fi conturate concluzii definitive asupra eficacității relative după 12 sau 24 săptămâni de tratament
- procentele de recăderi înregistrate în grupurile de tratament de 12 și respectiv de 24 săptămâni, au fost foarte mici, în cazul studiului ION-1
- în cazul studiului ION-3, s-au obținut procente de recăderi net superioare în grupurile tratate timp de 8 săptămâni, comparativ cu procentul de recăderi înregistrat în grupul tratat antiviral timp de 12 săptămâni
- creșterea recăderilor în grupurile tratate timp de 8 săptămâni nu a fost influențată de asocierea ribavirinei la combinația ledipasvir/sofosbuvir, însă s-a observat că recăderile au fost mai frecvente la pacienții de sex masculin, la pacienții cu genotipul 1a, la pacienții cu polimorfism IL28 non CC și la cei care au prezentat o încărcătură virală foarte mare la includerea în studiu

**Studiul clinic cu protocol ION-2**

- pacienții înrolați au fost stratificați în funcție de subtipurile genotipul viral 1 (a sau b), de prezența sau absența cirozei și de răspunsul la tratamentul antiviral precedent (recăderi *versus* absența răspunsului terapeutic)





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

**Rezultatele studiului**

- media de vârstă a pacienților înrolați a fost 56 de ani (cu limita de vârstă : 24 ani- 75 ani)
- 65% dintre pacienții care au participat la studiu au fost de sex masculin
- majoritatea pacienților randomizați au prezentat un polimorfism IL28 nonCC (considerat factor de răspuns slab la terapia cu interferon)
  
- caracteristicile pacienților înrolați, sunt descrise în următorul tabel:

Tabel 4

Repartiția pacienților înrolați	LDV/SOF 12 săptămâni n=106	LDV/SOF+RBV 12săptămâni n=111	LDV/SOF 24 săptămâni n=109	LDV/SOF+RBV 24 săptămâni n=111	TOTAL n=440
Genotipul 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<b>Tratament anti-VHC precedent</b>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207)
Inhibitor de protează + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231)
Alele IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<b>Scorul METAVIR determinat prin Fibro Test</b>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Neinterpretabil	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	<1% (2)

În tabelul de mai jos sunt prezentate procentele de răspuns la tratamentul antiviral administrat în studiu.

Tabel 5

	LDV/SOF 12 săptămâni n=109	LDV/SOF+RBV 12 săptămâni n=111	LDV/SOF 24 săptămâni n=109	LDV/SOF+RBV 24 săptămâni n=111
	<b>102/109</b>	<b>107/111</b>	<b>108/109</b>	<b>110/111</b>







**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

<b>RVS 12 n/N (%),[IC95%]</b>	(93,6%) [87,2; 97,4]	(96,4%) [91,0; 99,0]	(99,1%) [95,0; 100,0]	(99,1%) [95,1; 100,0]
<b>Pacienți fără RVS</b>				
Eșec virusologic sub tratament	0/109	0/111	0/109	<1% (1/111)
Recăderi	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Altele*	0/109	0/111	<1% (1/109)	0/111
<b>Procentul de pacienți cu RVS</b>				
<b>Genotip</b>				
Genotip 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotip 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<b>Ciroză</b>				
prezentă	95% (83/87)	100% (88/88)	99% (85/86)	99% (88/89)
absentă	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<b>Tratament antiviral urmat anterior includerii în studiu</b>				
PEG-INF +RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inhibitor de protează + PEG-IFN +RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

Altele\*-pacienți fără RVS, care nu îndeplinesc criteriile de eșec virusologic

Rezultatele obținute au indicat următoarele:

- 90% dintre pacienții înrolați și repartizați în diferite grupuri de tratament, au prezentat un răspuns virusologic susținut
- recăderile au fost mai frecvente în grupurile tratate timp de 12 săptămâni, comparativ cu recăderile înregistrate în grupurile tratate timp de 24 de săptămâni și au survenit la 4 săptămâni de la terminarea tratamentului antiviral (9 din 11 cazuri)
- o parte dintre pacienții care nu au răspuns la tratamentul antiviral anterior și au primit combinația sofosbuvir +ledipasvir ± ribavirină, timp de 12 săptămâni, au prezentat un răspuns virusologic nesusținut pe o durată lungă de timp (de 12 săptămâni, de la terminarea tratamentului antiviral), comparativ cu cei care au primit tratament antiviral timp de 24 de săptămâni și au fost diagnosticați cu ciroză compensată.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

0,7% dintre pacienți randomizați au întrerupt tratamentul antiviral administrat în studiu.

Pentru grupurile de tratament de 12 săptămâni, prezența cirozei și o rată inițială  $\leq 125,000$  trombocite/ml au fost identificate ca predictori de eșec virusologic (recădere) într-o analiză de regresie logistică, care a inclus 14 factori (RBV +/-, vârstă, sex, rasă, origine etnică, genotipul viral 1a și b, prezența cirozei, răspunsul la tratament anterior pentru VHC, tratamentul antiviral anterior, încărcătura virală C la momentul inițial, indicele de masă corporal, alelele IL28B, nivelul de GGT și de trombocite).

La pacienții fără ciroză, recăderea a avut loc numai în prezența unei substituții asociate cu rezistența la NS5A (variație la NS5A), identificată atât la includerea în studiu cât și în timpul administrării combinației ledipasvir/sofosbuvir neasociată cu ribavirina.

La pacienții cu ciroză hepatică, recăderile au avut loc indiferent dacă combinația ledipasvir/sofosbuvir a fost asociată sau nu cu ribavirină și indiferent dacă a fost prezentă sau nu o variație la NS5A, identificată la includerea pacienților în studiu.

#### **Studiul clinic cu protocol ERADICATE**

- în acest studiu au participat pacienți naivi la tratamentul anti-VHC, coinfectați cu HIV, care fie nu au primit tratamentul antiretroviral fie erau pretratați antiretroviral
- în tabelul 1 sunt prezentate câteva aspecte legate de design-ul studiului

#### **Rezultatele studiului**

- 26% (13/50) dintre pacienții înrolați au fost naivi la tratamentul antiretroviral
- 74% (37/50) dintre pacienții înrolați primeau tratament antiretroviral
- 40 din cei 50 de pacienți înrolați în studiu, au încheiat tratamentul administrat în studiu și la momentul analizei intermediare, 98% (39/40) au prezentat un răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni

#### **Studiul clinic cu protocol SOLAR-1**

- în acest studiu au fost evaluate 7 categorii de pacienți:
  - ❖ pacienții cu ciroză decompensată cu scor Child-Pugh-Turcotte B, aflați în pre-transplant;
  - ❖ pacienții cu ciroză decompensată cu scor Child-Pugh-Turcotte C, aflați în pre-transplant;
  - ❖ pacienții post-transplant hepatic, fără ciroză;
  - ❖ pacienții post-transplant hepatic, cu scor Child-Pugh-Turcotte A;
  - ❖ pacienții post-transplant cu scor Child-Pugh-Turcotte B;
  - ❖ pacienții post-transplant cu scor Child-Pugh-Turcotte C;
  - ❖ pacienții din post-transplant cu hepatită colestatică fibrozantă
- în tabelul 1 sunt prezentate câteva aspecte legate de design-ul studiului



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

#### Rezultatele studiului

- toți cei 302 pacienți înrolați au prezentat genotip 1
- 4 dintre pacienții înrolați au fost diagnosticați cu hepatită colestatică fibrozantă, posttransplant,
- 90% dintre pacienții cu ciroză decompensată (scor Child-Pugh-Turcotte B sau C), care au primit tratament cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină, timp de 12 sau 24 săptămâni, au prezentat un răspuns virusologic susținut la 4 săptămâni de la încheierea tratamentului antiviral administrat
- > 95% dintre pacienții cu transplant hepatic, fără boală hepatică decompensată au prezentat un răspuns virusologic susținut la 4 săptămâni de la încheierea tratamentului antiviral administrat
- toți cei 4 pacienți diagnosticați cu hepatită colestatică fibrozantă posttransplant, au obținut un răspuns virusologic susținut la 4 săptămâni de la încheierea terapiei administrate în studiu

#### Studiul clinic cu protocol ELECTRON

- în tabelul 1 sunt prezentate câteva aspecte legate de design-ul studiului

#### Rezultate

- vârsta medie a pacienților înrolați a fost 46 ani
- 47% dintre pacienții înrolați au fost bărbați
- 16% dintre pacienții randomizați au prezentat ciroză
- 25 dintre cei 51 de pacienți înrolați au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir, timp de 12 săptămâni
- 26 dintre cei 51 de pacienți înrolați au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir+ ribavirină, timp de 12 săptămâni
- 16 din cei 25 de pacienți tratați cu ledipasvir/sofosbuvir (fără ribavirină) au prezentat un răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului antiviral
- toți cei 26 de pacienți tratați cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină au prezentat un răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni de la terminarea terapiei antivirale

Într-un alt studiu clinic de fază II, cu obiectivul de a evalua eficacitatea combinației ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni, nefinalizat la data evaluării Comisiei de Transparență, au participat 21 de pacienți infectați cu virusul hepatitic C, genotip 4.

Experții francezi au analizat datele provenite doar de la 5 pacienți înrolați, întrucât numai acestea au fost disponibile la momentul evaluării tehnice.

Rezultatele obținute au arătat că toți cei 5 pacienți au prezentat un răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni de la oprirea administrării tratamentului antiviral.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### Rezistența la tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir

În urma analizei datelor provenite atât din studiile non-clinice desfășurate in vitro cât și din studiile clinice prezentate mai sus experții francezi au apreciat că sofosbuvirul prezintă o barieră genetică înaltă împotriva virusului hepatitic C, iar ledipasvirul prezintă o barieră genetică slabă contra virusului hepatitic C.

Rezultatele obținute din studiile clinice de fază III au arătat că majoritatea pacienților (78%; 29/37) care nu au obținut un răspuns virusologic susținut au prezentat substituții la aminoacizii protezei NS5A, modificare asociată cu dezvoltarea rezistenței la ledipasvir. 76% (22/29) dintre acești pacienți au avut genotipul 1a, iar 7/8 au avut genotipul 1b.

Rezistența la combinația ledipasvir/sofosbuvir s-a dovedit a persista și după întreruperea tratamentului antiviral.

Experții francezi au subliniat că pacienții care dezvoltă rezistență la terapia cu ledipasvir/sofosbuvir vor prezenta rezistență la alți inhibitori ai NS5A.

#### Siguranța combinației ledipasvir/sofosbuvir

Experții francezi au analizat datele de siguranță provenite în principal din cele 3 studii clinice de fază III, cu protocoale ION.

Rezultatul acestei analize a arătat că profilul de siguranță al combinației ledipasvir/sofosbuvir este satisfăcător.

Aproximativ 70-90% dintre pacienți înrolați în studiile de fază III, au raportat cel puțin un eveniment advers cu o frecvență mai mică la pacienții tratați antiviral timp de 12 sau 8 săptămâni, decât la cei tratați antiviral timp de 24 săptămâni. De asemenea, pacienții care nu au primit tratament asociat cu ribavirina au prezentat o frecvență mai mică a evenimentelor adverse comparativ cu cei care au primit tratament asociat cu ribavirină.

Majoritatea acestor evenimente adverse au fost ușoare până la moderate (gradul 1 sau 2). Evenimentele adverse grave considerate a fi asociate tratamentului antiviral administrat au fost rare (<2% ION-1 și 0% în alte studii). Rare (<1%) au fost și întreruperile tratamentului antiviral pe parcursul desfășurării studiilor clinice, datorate apariției evenimentelor adverse.

Cele mai frecvente evenimente adverse raportate (> 20%) în studiile clinice ION au fost oboseala și cefaleea.

Alte evenimente adverse observate în studiile clinice ION au fost:

- greață
- insomnie
- diaree
- iritabilitate
- rash
- artralгии



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- tuse
- prurit.

La final, experții francezi au apreciat că medicamentul cu DCI ledipasvir/sofosbuvir și denumirea comercială Harvoni aduce un **beneficiu terapeutic important** când este administrat ca tratament antiviral pacienților adulți infectați cu virusul hepatitic C.

Harvoni reprezintă una dintre opțiunile terapeutice pentru hepatita virală C, destinată geotipurilor virale 1, 3 și 4. Eficacitatea acestui medicament antiviral nu a fost evaluată pentru genotipurile 2, 5 și 6.

Această nouă terapie antivirală a determinat eradicarea infecției virale la majoritatea pacienților infectați cu virusul C, care prezintă sau nu, manifestări extrahepatice.

Recomandarea experților francezi a fost ca noile terapii antivirale să fie aplicate cu prioritate tuturor pacienților cu stadiile de fibroză F3 sau F4, precum și categoriilor speciale de pacienți, independent de stadiul de fibroză, ca de exemplu pacienții care așteaptă un transplant hepatic, pacienții coinfectați cu virusul HIV, sau pacienții care prezintă manifestări extrahepatice determinate de virusul C. S-a apreciat că pentru pacienții care prezintă genotipul viral 3, tratamentul antiviral trebuie inițiat cât mai devreme.

O altă concluzie a experților francezi a fost ca pacienții care prezintă stadiul de fibroză F2 să beneficieze de noile tratamente antivirale, iar pacienții diagnosticați cu stadiile de fibroză F0 sau F1 să primească un tratament antiviral în funcție de evoluția bolii.

Conform autorităților franceze, combinația ledipasvir/sofosbuvir reprezintă un medicament de excepție alături de alte medicamente antivirale noi, precum sofosbuvirul, daclatasvirul, ombitasvir/paritaprévir/ritonavir și dasabuvir.

Comparativ cu alte terapii antivirale noi care includ sofosbuvir, precum sofosbuvir + daclatasvir sau sofosbuvir+simeprevir, experții francezi au apreciat că Harvoni prezintă un beneficiu adițional minor.

## 2.2. NICE/SMC

### NICE

Pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI ledipasvir/sofosbuvir.

### SMC

Experții din cadrul Consorțiului Scoțian al Medicamentului au evaluat medicamentul cu DCI ledipasvir/sofosbuvir 90mg/400mg în indicația „*tratamentul hepatitei cronice C la adulți*”, și au acordat avizul favorabil rambursării pentru genotipurile virale 1 și 4 (conform raportului cu nr. 1030/15, publicat pe site-ul oficial la data de 9 martie 2015).

În raport se menționează că nu a fost solicitată evaluarea tehnică pentru genotipul 3.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Studiile clinice analizate de către experții scoțieni au fost:

- ✓ ION-1
- ✓ ION-2
- ✓ ION-3
- ✓ ERADICATE
- ✓ SYNERGY.

#### **Studiul clinic cu protocol ION-1**

- studiu clinic de fază III, fără braț de control, deschis, randomizat
- randomizarea a fost stratificată în funcție de:
  - ✓ genotip 1 (a sau b)
  - ✓ genotip 4
  - ✓ prezența sau absența cirozei

#### **Criterii de includere**

- vârsta  $\geq 18$  ani
- BMI  $\geq 18$  kg/m<sup>2</sup>
- diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 1
- ARN VHC  $\geq 10^4$  UI/ml
- maxim 20% dintre pacienți pot prezenta ciroză, definită printr-un scor METAVIR stadiul 4, scorul ISHAK 5 sau 6, scorul Fibroscan  $>12,5$  kPa sau scorul FibroTest  $>0,75$  și indexul AST/plachete  $>2$
- pacienți fără ciroză
- pacienți naivi la tratamentul antiviral

#### **Tratament**

- **Grupul 1:** ledipasvir/sofosbuvir **12 săptămâni**
- **Grupul 2:** ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină **12 săptămâni**
- **Grupul 3:** ledipasvir/sofosbuvir **24 săptămâni**
- **Grupul 4:** ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină **24 săptămâni**

#### **Obiectiv principal final**

- obținerea unui răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni după terminarea tratamentului antiviral (RVS 12); răspunsul virusologic susținut a fost definit prin ARN VHC  $<$  limita inferioară cuantificabilă





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## Rezultate

### Rezultatele obținute în studiul clinic cu protocol ION-1

Tratament administrat în studiu clinic	ledipasvir/sofosbuvir 12 săptămâni	ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină 12 săptămâni	ledipasvir/sofosbuvir 24 săptămâni	ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină 24 săptămâni
Numărul de pacienți randomizați	214	217	217	217
RVS 12; n(%; 95%CI)	211 (99%, 96% →100%)	211 (97%, 94% →99%)	212 (98%, 95% →100%)	215 (99%, 97% →100%)
Valoarea p versus RVS 12 obținut cu boceprevir sau telaprevir (60%)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

n=nr de pacienti cu RVS 12, CI=interval de incredere

- s-au obținut rate crescute de răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni după terminarea tratamentului antiviral, pentru diferitele subgrupuri de pacienți, inclusiv pentru pacienții diagnosticați cu ciroză și genotipul 1, subtipul a
- a fost raportat un eșec la tratamentul antiviral administrat
- au fost identificate <1% cazuri de recăderi
- cele mai multe recăderi au fost înregistrate în grupurile tratate antiviral timp de 12 săptămâni
- 2 pacienți au prezentat genotipul 4 și amândoi au atins RVS 12

### Studiul clinic cu protocol ION-2

- studiu clinic de fază III, fără braț de control, deschis, randomizat
- randomizarea a fost stratificată în funcție de:
  - ✓ subtipul de genotip 1 (a sau b)
  - ✓ prezența sau absența cirozei
  - ✓ răspunsul la tratamentul antiviral urmat anterior includerii în studiu (recădere versus lipsa răspunsului terapeutic)

### Criteria de includere

- vârsta  $\geq 18$  ani
- BMI  $\geq 18$  kg/m<sup>2</sup>
- diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 1
- ARN VHC  $\geq 10^4$ UI/ml



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- maxim 20% dintre pacienți înrolați pot prezenta ciroză, definită printr-un scor METAVIR stadiul 4, scorul ISHAK 5 sau 6, scorul Fibroscan >12,5kPa sau scorul FibroTest>0,75 și indexul AST/plachete >2
- pacienți fără ciroză
- pacienți tratați anterior cu peginterferon+ribavirină± inhibitori de protează (boceprevir sau telaprevir) care nu au atins RVS12

### Tratament

- **Grupul 1:** ledipasvir/sofosbuvir **12 săptămâni**
- **Grupul 2:** ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină **12 săptămâni**
- **Grupul 3:** ledipasvir/sofosbuvir **24 săptămâni**
- **Grupul 4:** ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină **24 săptămâni**

### Obiectiv principal final

- obținerea unui răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni după terminarea tratamentului antiviral, RVS 12, răspunsul virusologic susținut a fost definit prin ARN VHC < limita inferioară cuantificabilă

### Rezultate

#### Rezultatele obținute în studiul clinic cu protocol ION-2

Tratament administrat în studiu clinic	ledipasvir/sofosbuvir 12 săptămâni	ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină 12 săptămâni	ledipasvir/sofosbuvir 24 săptămâni	ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină 24 săptămâni
Numărul de pacienți randomizați	109	111	109	111
RVS 12; n (%; 95% CI)	102 (94%, 87% →97%)	107 (96%, 91% →99%)	108 (99%, 95% →100%)	110 (99%, 95% →100%)
Valoarea p versus RVS 12 obținut cu boceprevir sau telaprevir (25%)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

n=nr de pacienti cu RVS 12, CI=interval de incredere

- s-au obținut rate crescute de răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni după terminarea tratamentului antiviral, pentru diferitele subgrupuri de pacienți, inclusiv pentru pacienții diagnosticați cu ciroză și genotipul 1, subtipul a





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- a fost raportat un eșec la tratamentul antiviral administrat
- au fost identificate 2,5% cazuri de recăderi
- cele mai multe recăderi au fost înregistrate în grupurile tratate antiviral timp de 12 săptămâni

#### Studiul clinic cu protocol ION-3

- studiu clinic de fază III, fără braț de control, deschis, randomizat
- randomizarea a fost stratificată în funcție de:
  - ✓ subtipul de genotip 1 (a sau b)

#### Criterii de includere

- vârsta  $\geq 18$  ani
- BMI  $\geq 18$  kg/m<sup>2</sup>
- diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 1
- ARN VHC  $\geq 10^4$  UI/ml
- pacienți fără ciroză
- pacienți naivi la tratamentul antiviral

#### Tratament

- **Grupul 1:** ledipasvir/sofosbuvir **8 săptămâni**
- **Grupul 2:** ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină **8 săptămâni**
- **Grupul 3:** ledipasvir/sofosbuvir **12 săptămâni**

#### Obiectiv principal final

- obținerea unui răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni după terminarea tratamentului antiviral, RVS 12, răspunsul virusologic susținut a fost definit prin ARN VHC < limita inferioară cuantificabilă

#### Rezultate

##### Rezultatele obținute în studiul clinic cu protocol ION-3

Tratament administrat în studiu clinic	ledipasvir/sofosbuvir 8săptămâni	ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină 8săptămâni	ledipasvir/sofosbuvir 12săptămâni
Numărul de pacienți randomizați	215	216	216
RVS 12; n(%; 95%CI)	202 (94%, 90% →97%)	201	206 (95%, 92% →98%)



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

		(93%, 89% →96%)	
<b>Valoarea p versus RVS 12 obținut cu boceprevir sau telaprevir (60%)</b>	p<0,001	p<0,001	p<0,001
<b>Diferența (95%CI) versus ledipasvir/sofosbuvir+ ribavirina (8 săptămâni)</b>	0,9% (-3,9%→5,7%)	-	-
<b>Diferența (95%CI) versus ledipasvir/sofosbuvir (12 săptămâni)</b>	-1,4% (-6,4%→3,6%)	-2,3% (-7,5%→2,9%)	-

n=nr de pacienți cu RVS 12, CI=interval de încredere

- s-au obținut rate crescute de răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni după terminarea tratamentului antiviral, pentru cele două subgrupuri de pacienți
- au fost identificate 3,6% cazuri de recăderi; cele mai multe recăderi au fost înregistrate în grupurile tratate timp de 8 săptămâni

O analiză centralizată a rezultatelor studiilor ION-1, ION-2 și ION-3 a arătat că pacienții care au primit combinația ledipasvir/sofosbuvir, timp de 8 săptămâni, 12 săptămâni, sau 24 săptămâni, au prezentat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, comparativ cu perioada de la debutul studiului. De asemenea, pacienții care au atins un răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului antiviral au prezentat o ameliorare semnificativă a calității vieții.

În schimb, pacienții tratați cu asocierea dintre ribavirină și ledipasvir/sofosbuvir timp de 8 săptămâni, 12 săptămâni, sau 24 săptămâni au prezentat o înrăutățire a calității vieții, comparativ cu perioada de la debutul studiului.

Influențarea calității vieții a fost evaluată prin diferite chestionare administrate la începutul studiilor, pe parcursul desfășurării studiilor și la sfârșitul studiilor (Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV, Short Form 36, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, Work Productivity and Activity Index: Specific Health Problem).

O analiză centralizată a siguranței combinației ledipasvir/sofosbuvir care a inclus un număr de 1952 de pacienți randomizați în studiile clinice cu protocoale ION (dintre care 1080 au primit tratament cu ledipasvir/sofosbuvir, iar 872 pacienți au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină) a arătat următoarele:

- ✓ 45% dintre pacienții care nu au primit ribavirină au prezentat evenimente adverse asociate tratamentului administrat



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- 
- ✓ 71% dintre pacienții care au primit ribavirină au prezentat evenimente adverse asociate tratamentului administrat
  - ✓ ≤0,4% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse serioase asociate tratamentului administrat
  - ✓ ≤0,8% dintre pacienți au întrerupt tratamentul antiviral administrat datorită apariției evenimentelor adverse
  - ✓ 0,6% dintre pacienții care nu au primit ribavirină, au necesitat modificarea dozei de antiviral administrat, sau întreruperea administrării medicamentului antiviral
  - ✓ 13,5% dintre pacienții care au primit tratament cu ribavirină, au necesitat modificarea dozei de antiviral administrat, sau întreruperea administrării medicamentului antiviral
  - ✓ >10% dintre pacienții care au primit combinația ledipasvir/sofosbuvir versus asocierea ribavirină la combinația ledipasvir/sofosbuvir au prezentat evenimente adverse legate de tratamentul administrat: oboseală (22% versus 38%), cefalee (21% versus 26%), greață (10% versus 17%), insomnia (7,6% versus 18%), iritabilitate (4,3% versus 11%), rash (4,4% versus 11%), tuse (3,8% versus 10%).

#### Studiul clinic cu protocol ERADICATE

- studiu clinic cu design deschis, cu un singur braț de tratament

#### Criterii de includere

- pacienți diagnosticați cu hepatită virală C genotipul 1 și coinfecțați cu HIV
- pacienți naivi la tratamentul antiviral pentru hepatita C
- pacienți fără ciroză

#### Tratament

- ledipasvir/sofosbuvir timp de **12 săptămâni**

#### Rezultate

- au fost înrolați 50 de pacienți naivi la tratamentul antiVHC
  - 26% dintre pacienții coinfecțați cu HIV au fost naivi la tratamentul antiretroviral
  - 74% dintre pacienții coinfecțați cu HIV au primit tratament antiretroviral înainte de înrolarea în studiu
  - 100% dintre pacienții coinfecțați cu HIV, naivi la tratamentul antiretroviral, au prezentat RVS 12
  - 97% dintre pacienții coinfecțați cu HIV, care au primit tratament antiretroviral au prezentat RVS 12
- 
-



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### Studiul clinic cu protocol SYNERGY

- studiu clinic de fază II, în desfășurare, cu design deschis, cu un singur braț de tratament

#### Criterii de includere

- pacienți diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 4
- pacienți naivi la tratamentul antiviral pentru hepatita C
- pacienți pretratați antiviral pentru hepatita C

#### Tratament

- ledipasvir/sofosbuvir timp de **12 săptămâni**

#### Rezultate

- din 21 de pacienți înrolați, 38% au fost pretratați antiviral, iar 43% au fost diagnosticați cu fibroză stadiile 3 și 4
- 95% (19/20) dintre pacienții înrolați au prezentat RVS 12

### 2.3. IQWIG/G-BA

Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DCI ledipasvir/sofosbuvir. Datat 26.02.2015, raportul prezintă analiza eficacității și siguranței combinației ledipasvir/sofosbuvir raportată la terapiile antivirale asociate reprezentate de peginterferon și ribavirină, sau de boceprevir (sau telaprevir) cu peginterferon și ribavirină.

Terapiile antivirale utilizate drept comparatori pentru medicamentul DCI ledipasvir/sofosbuvir au fost clasificate de către experții din cadrul Comitetului Federal Comun din Germania, în funcție de genotipul viral, de administrarea unui tratament antiviral anterior și de prezența sau absența cirozei.

Astfel,

- ✓ **pentru pacienți cu genotipul 1, naivi la tratamentul antiviral, fără ciroză**

comparatorii au fost reprezentați de:

*dubla terapie: peginterferon + ribavirină*

*sau*

*tripla terapie: inhibitor de protează (boceprevir sau telaprevir) + peginterferon + ribavirină*

- ✓ **pentru pacienți cu genotipul 1, naivi la tratamentul antiviral, cu ciroză**

comparatorul ales a fost:

*dubla terapie: peginterferon + ribavirină*





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- 
- ✓ **pentru pacienți cu genotipul 1, pretratați antiviral**  
comparatorii au fost reprezentați de:  
*dubla terapie: peginterferon + ribavirină*  
*sau*  
*tripla terapie: inhibitor de protează (boceprevir sau telaprevir) + peginterferon + ribavirină*
  
  - ✓ **pentru pacienți cu genotipul 1, coinfectați cu HIV**  
comparatorul ales a fost:  
*dubla terapie: peginterferon + ribavirină*
  
  - ✓ **pentru pacienți cu genotipul 3, naivi la tratamentul antiviral, cu ciroză**  
comparatorul ales a fost:  
*dubla terapie: peginterferon + ribavirină*
  
  - ✓ **pentru pacienți cu genotipul 3, pretratați antiviral**  
comparatorul ales a fost:  
*dubla terapie: peginterferon + ribavirină*
  
  - ✓ **pentru pacienți cu genotipul 4, naivi la tratamentul antiviral**  
comparatorul ales a fost:  
*dubla terapie: peginterferon + ribavirină*
  
  - ✓ **pentru pacienți cu genotipul 4, pretratați antiviral**  
comparatorul ales a fost:  
*dubla terapie: peginterferon + ribavirină*
  
  - ✓ **pentru pacienți cu genotipul 1 și 4, cu ciroză decompensată**  
*nu a fost precizat nici un comparator.*

Experții Institutului german au apreciat ca neadecvată compararea indirectă a rezultatelor provenite din diverse studii clinice, precizând că nu poate fi stabilit un beneficiu suplimentar pentru combinația ledipasvir/sofosbuvir raportată la terapiile antivirale inițiale. Este menționată însă, o situație particulară, care ar permite o corelare corespunzătoare a rezultatelor provenite din aceste studiile clinice: prezența unui efect care nu poate fi explicat numai prin impactul factorilor intricăți, spre exemplu dacă efectul este semnificativ statistic la un nivel de 1% și exprimat ca risc relativ estimat care depășește valoarea de 10 (sau este 1/10 sau mai mic).





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

O creștere sau o scădere de 10 ori a riscului relativ estimat reflectă o direcție determinantă. S-a precizat că riscul relativ trebuie să fie minim de 5 %, în cel puțin unul din grupurile de tratament comparate.

Au fost analizate următoarele studii clinice, depuse de către deținătorul autorizației de punere pe piață , în vederea stabilirii beneficiului terapeutic adițional al combinației ledipasvir/sofosbuvir comparativ cu terapiile antivirale aprobate inițial, pentru **pacienții infectați cu VHC , genotipul 1, naivi la tratamentul antiviral, fără ciroză:**

❖ *studii în care s-a administrat combinația ledipasvir/sofosbuvir:*

#### ▪ ION-1

Studiu clinic randomizat, deschis, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: LDV/SOF (24S) (N = 217)

Grup 2: LDV/SOF + RBV (24S) (N = 218)

Grup 3: LDV/SOF (12S) (N = 217)

Grup 4: LDV/SOF + RBV (12S) (N = 218)

Subpopulații relevante: Grup 3 (n = 180)

Durata tratamentului administrat: 12 sau 24 săptămâni , Urmărire: 24 săptămâni

#### ▪ ION-3

Studiu clinic randomizat, deschis, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, fără ciroză

Grup 1: LDV/SOF (12 S) (N = 216)

Grup 2: LDV/SOF + RBV (8 S) (N = 216)

Grup 3: LDV/SOF (8 S) (N = 215)

Subpopulații relevante: Grup 1 (n = 216) , Grup 3 (n = 215)

Durata tratamentului administrat: 8 sau 12 săptămâni , Urmărire: 24 săptămâni

#### ▪ LONESTAR

Studiu clinic randomizat, deschis, monocentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, fără ciroză și pretratați antiviral cu sau fără ciroză

Cohort 1-pacienți naivi la tratamentul antiviral

Grup 1: LDV/SOF (8S) (N = 20)

Grup 2: LDV/SOF + RBV (8S) (N = 21)

Grup 3: LDV/SOF (12S) (N = 19)

Cohort 2: -pacienți pretratați antiviral

Grup 4: LDV/SOF (12S) (N = 19)

Grup 5: LDV/SOF + RBV (12S) (N = 21)

Subpopulații relevante: Cohort 1, Grup 1 (n = 20) , Group 3 (n = 19)

Durata tratamentului administrat: 8 sau 12 săptămâni , Urmărire: 24 săptămâni

❖ *studii în care s-a administrat fie dubla terapie cu peginterferon și ribavirină, fie tripla terapie cu inhibitor de protează(boceprevir sau telaprevir)și peginterferon cu ribavirină*

#### ▪ ADVANCE:





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1 : TVR (telaprevir)+ PEG2a + RBV (N = 365);

Grup 2: TVR + PEG2a + RBV (N = 365);

Grup 3 : placebo + PEG2a + RBV (N = 365);

Subpopulații relevante: Grup 1 (N = 342)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni, Urmărire: 24, 48 sau 60 săptămâni

#### ▪ **ILLUMINATE:**

Studiu clinic randomizat, deschis, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: TVR(12 S) + PEG2a + RBV (24 S) (N = 162)

Grup 2: TVR (12 S)+ PEG2a + RBV (48 S) (N = 160)

Grup 3: TVR (12S)+ PEG2a + RBV (48 S) (N = 118)

Subpopulații relevante: Grup 1 (n = 144), Grup 3 (n = 106)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni, Urmărire: 24 sau 48 săptămâni

#### ▪ **Marcellin 2011**

Studiu clinic randomizat, deschis, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, fără ciroză

Grup 1: TVR + PEG2a + RBV (N = 40)

Grup 2: TVR + PEG2b + RBV (N = 42)

Grup 3: TVR + PEG2a + RBV (N = 40)

Grup 4: TVR + PEG2b + RBV (N = 39)

Subpopulații relevante: Grup 1 (n = 39) ,Grup 2 (n = 41), Grup 3 (n = 40), Grup 4 (n = 37)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni, Urmărire: 24 săptămâni

#### ▪ **OPTIMIZE**

Studiu clinic randomizat, deschis, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: TVR + PEG2a + RBV (N = 369)

Grup 2 : TVR + PEG2a + RBV (N = 371)

Subpopulații relevante: Grup 1 (n = 315), Grup 2 (n = 321)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni, Urmărire: minim 24 săptămâni

#### ▪ **Manns 2014**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: MK-5172 100 mg (grazoprevir) + PEG2b + RBV (N = 66)

Grup 2: MK-5172 200 mg + PEG2b + RBV (N = 68)

Grup 3: MK-5172 400 mg + PEG2b + RBV (N = 67)

Grup 4: MK-5172 800 mg + PEG2b + RBV (N = 65)

Grup 5: BOC + PEG2b + RBV (N = 66)

Subpopulații relevante: Grup 5 (n = 66)

Durata tratamentului administrat: 24, 28 sau 48 săptămâni, Urmărire: 24, 44 sau 48 săptămâni





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### ▪ **SPRINT-2**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu administrare deschisă de peginterferon și ribavirină, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: PEG2b + RBV (48 S) (N = 364)

Grup 2: BOC + PEG2b + RBV (28 S) (N = 368)

Grup 3: BOC + PEG2b + RBV (48 S) (N = 366)

Subpopulații relevante: Grup 2 (n = 337)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni, Urmărire: 24 sau 44 săptămâni

Rezultatele acestor studii au arătat că proporția de pacienți cu RVS după 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir a fost considerabil mai mare decât după 24-48 de săptămâni de tratament cu tripla terapie cu un inhibitor de protează (boceprevir sau telaprevir), peginterferon și ribavirină. Proporția de pacienți cu RVS a fost de aproximativ 100% în cadrul tratamentului cu ledipasvir/sofosbuvir.

În ceea ce privește răspunsul virusologic susținut, concluzia experților Institutului german a fost că există un indiciu de beneficiu terapeutic suplimentar adus de combinația ledipasvir/sofosbuvir raportată la de tripla terapie cu un inhibitor de protează (boceprevir sau telaprevir), peginterferon și ribavirină.

În privința mortalității și apariției evenimentelor adverse cauzate de combinația ledipasvir/sofosbuvir comparativ cu tripla terapie cu telaprevir sau boceprevir, nu a fost posibilă nici o corelare datorită diferențelor mari în perioadele de observare a răspunsului la terapia antivirală. Cu toate acestea, datele obținute nu au sugerat că medicamentul ledipasvir/sofosbuvir ar determina un impact negativ asupra pacienților infectați cu virusul hepatitic C.

Experții Institutului german nu au putut aprecia nici influențarea calității vieții pacientului infectat cu virusul hepatitic C de către terapia antivirală, întrucât dosarul depus de compania care a solicitat evaluarea, nu conținea date evaluabile a acestui aspect.

În vederea stabilirii existenței unui beneficiu terapeutic adițional al combinației ledipasvir/sofosbuvir raportat la terapiile antivirale aprobate inițial, în cazul **pacienților infectați cu VHC, genotipul 1, naivi la tratamentul antiviral, cu ciroză**, au fost analizate următoarele studii:

❖ *studii în care s-a administrat combinația ledipasvir/sofosbuvir:*

▪ **ION-1** (menționat mai sus)

❖ *studii în care s-a administrat dubla terapie cu peginterferon și ribavirină*

▪ **ADVANCE** (menționat mai sus)

▪ **Bronowicki 2014**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1 sau 4, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: asunaprevir + PEG2a + RBV (N = 177)

Grup 2: placebo + PEG2a + RBV (N = 61)





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Subpopulații relevante: Grup 2 (n = 9)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni , Urmărire: 24 săptămâni

#### ▪ **COMMAND-1**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1 sau 4, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: daclatasvir + PEG2a + RBV (N = 159)

Grup 2: daclatasvir + PEG2a + RBV (N = 158)

Grup 3: placebo + PEG2a + RBV (N = 78)

Subpopulații relevante: Grup 3 (n = 8)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni , Urmărire: 24 sau 48 săptămâni

#### ▪ **JUMP-C**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1 sau 4, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1 (A): MCB (mericitabină)+ PEG2a + RBV (24 or 48 S) (N = 81)

Grup 2 (B): placebo + PEG2a + RBV (48 S) (N = 85)

Subpopulații relevante: Grup 2 (n = 23)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni , Urmărire: 24 sau 48 săptămâni

#### ▪ **PROPEL**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1 sau 4, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1 (A): MCB + PEG2a + RBV (N = 85)

Grup 2 (B): MCB + PEG2a + RBV (N = 84)

Grup 3 (C): MCB + PEG2a + RBV (N = 85)

Grup 4 (D): MCB + PEG2a + RBV (N = 85)

Grup 5 (E): placebo + PEG2a + RBV (N = 85)

Subpopulații relevante: Grup 5 (n = 19)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni , Urmărire: 24 săptămâni

#### ▪ **QUEST-1**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: simeprevir + PEG2a + RBV ( 24S or 48 S) (N = 264)

Grup 2: placebo + PEG2a + RBV (48S) (N = 130)

Subpopulații relevante: Grup 2 (n = 17)

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni , Urmărire: 24 săptămâni

#### ▪ **QUEST-2**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, cu sau fără ciroză

Grup 1: simeprevir + PEG2a or PEG2b + RBV (24 S or 48 S) (N = 257)

Grup 2: placebo + PEG2a or PEG2b + RBV (48 S) (N = 134)

Subpopulații relevante: Grup 2 (n = 15)



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Durata tratamentului administrat: 24 sau 48 săptămâni, Urmărire: 24 sau 48 săptămâni

- **SPRINT-2** (menționat mai sus)

Rezultatele studiilor menționate mai sus au arătat următoarele:

- procentul de pacienți cu răspuns virusologic susținut după 24 de săptămâni de tratament cu ledipasvir /sofosbuvir a fost considerabil mai mare decât după terapia de 48 săptămâni cu dubla terapie: peginterferon și ribavirină
- procentul pacienților cu răspuns virusologic susținut care au primit 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir a fost mai mic raportat la procentul pacienților care au primit tratament cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 24 de săptămâni.

Per ansamblu, comparativ cu celelalte terapii antivirale, procentul de pacienți cu răspuns virusologic susținut a fost de aproximativ 100% în cadrul tratamentului cu ledipasvir / sofosbuvir.

Experții Institutului german au apreciat că există un indiciu în ceea ce privește beneficiul terapeutic suplimentar (estimat prin răspunsul virusologic susținut) adus de combinația ledipasvir/sofosbuvir în hepatita virală C, comparativ cu dubla terapie: peginterferon și ribavirină.

Din datele depuse de către compania care a solicitat evaluarea tehnică, nu au putut fi desprinse concluzii referitoare la influențarea mortalității și apariția evenimentelor adverse cauzate de administrarea combinației ledipasvir / sofosbuvir, comparativ cu dubla terapie: peginterferon și ribavirină.

De asemenea, influențarea calității vieții pacientului infectat cu virusul hepatitic C de către terapia antivirală nu a putut fi evaluată de către experții germani, întrucât dosarul companiei care a solicitat evaluarea tehnică, nu conținea date evaluabile în acest sens.

În vederea stabilirii existenței unui beneficiu terapeutic adițional al combinației ledipasvir/sofosbuvir raportat la terapiile antivirale aprobate inițial, în cazul **pacienților infectați cu VHC , genotipul 1, pretratați antiviral**, experții Institutului german au analizat următoarele studii:

❖ *studii în care s-a administrat combinația ledipasvir/sofosbuvir:*

- **ELECTRON**

Studiu clinic randomizat, deschis, multicentric, care a inclus următoarele categorii de pacienți:

- pacienți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, pretratați antiviral, cu ciroză, care nu au răspuns la terapia administrată anterior înrolării în studiu, cu peginterferon și ribavirină (grupurile 16 și 17)
- pacienți diagnosticați cu hepatită virală C, genotipurile 2 și 3, naivi la tratamentul antiviral, sau pretratați antiviral (grupurile 18 și 19)
- pacienți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1 și hemofilie (grupul 20)
- pacienți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral (grupurile 21 și 22)

Grup 16: LDV/SOF (12 S) (N = 10)

Grup 17: LDV/SOF + RBV (12 S) (N = 9)

Grup 18: LDV/SOF (12 S) naivi la tratament (N = 10)

Grup 20: LDV/SOF + RBV (12S) (N = 14)



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Grup 21: LDV/SOF + RBV (6 S) (N = 25)

Subpopulații relevante : Grup 16 (n = 10)

Durata tratamentului administrat: 6 sau 12 săptămâni , Urmărire: 48 săptămâni

- **LONESTAR** (menționat mai sus)

- **ION-2**

Studiu clinic randomizat, deschis, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, cu sau fără ciroză, pretratați antiviral, care nu au răspuns la terapia anterioară cu peginterferon și ribavirină

Grup 1: LDV/SOF (24 S) (N = 110)

Grup 2: LDV/SOF + RBV (24 S) (N = 111)

Grup 3: LDV/SOF (12 S) (N = 109)

Grup 4: LDV/SOF + RBV (12 S) (N = 111)

Subpopulații relevante : Grup 1 (n = 110) Grup 3 (n = 109)

Durata tratamentului administrat: 12 sau 24 săptămâni , Urmărire: 24 săptămâni

- **GS-US-337-0113**

Studiu clinic randomizat, deschis, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, cu sau fără ciroză, pretratați antiviral, sau naivi la tratamentul antiviral

Grup 1: LDV/SOF naivi la tratament (12 S) (N = 83)

Grup 2: LDV/SOF + RBV naivi la tratament (12 S) (N = 83)

Grup 3: LDV/SOF pretratați antiviral (12 S) (N = 88)

Grup 4: LDV/SOF + RBV pretratați antiviral (12 S) (N = 87)

Subpopulații relevante: Grup 3 (n = 88)

Durata tratamentului administrat: 12 săptămâni , Urmărire: 24 săptămâni

- ❖ *studii în care s-a administrat fie dubla terapie cu peginterferon și ribavirină, fie tripla terapie cu inhibitor de protează(boceprevir sau telaprevir)și peginterferon cu ribavirină*

- **ATTAIN**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, pretratați antiviral, cu cel puțin un regim antiviral cu peginterferon și ribavirină, timp de 12 sau 20 săptămâni, cu răspuns parțial sau fără răspuns la terapia antivirală

Grup 1: SIM + PEG + RBV (N = 385)

Grup 2: TVR + PEG + RBV (N = 386)

Subpopulații relevante: Grup 2 (n = 386)

Durata tratamentului administrat: simeprevir sau telaprevir: 12 săptămâni; peginterferon și ribavirină: 48 săptămâni; Urmărire: 24 săptămâni

- **REALIZE**

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1 și boală hepatică compensată (inclusive ciroză), pretratați antiviral cu peginterferon și ribavirină, cu recăderi sau fără răspuns la terapia antivirală

Grup 1: TVR + PEG + RBV (N = 266; pacienți cu recăderi și ciroză n = 28; pacienți cu recăderi fără ciroză: n = 117; non-respondenți la terapia antivirală n = 121)

Grup 2: TVR + PEG + RBV (N = 264; pacienți cu recăderi: n = 141; pacienți nonrespondenți la terapia antivirală: n = 123)



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Grup 3: PEG + RBV (N = 132; recăderi: n = 68; non-respondenți la terapia antivirală: n = 64)

Subpopulații relevante (pacienți care nu au răspuns la terapia antivirală administrată, sau au răspuns parțial, sau au prezentat recăderi și ciroză): Grup 1 (n = 149)

Durata tratamentului: Grup 1: PEG/RBV timp de 48 săptămâni și telaprevir timp de 12 săptămâni (ulterior placebo pentru 4

săptămâni); Grup 2: PEG/RBV pentru 48 săptămâni, asociat cu placebo pentru 4 săptămâni, apoi telaprevir pentru 12 săptămâni;

Grup 3: PEG/RBV pentru 48 săptămâni cu placebo pentru 16 săptămâni; Urmărire: 24 săptămâni

#### ▪ RESPOND-2

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu administrare deschisă a dublei terapii peginterferon și ribavirină, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, pretratați antiviral fără succes cu peginterferon și ribavirină (pacienți cu recăderi și non-respondenți la dubla terapie)

Grup 1: PEG + RBV (N = 80)

Grup 2: BOC + PEG + RBV (N = 162)

Grup 3: BOC + PEG + RBV (N = 162)

Subpopulații relevante: Grup 2 (n = 132) (subgrup fără ciroză) Grup 3 (n = 22) (subgrup cu ciroză)

Faza „run-in”: 4 săptămâni

Durata tratamentului: 32 sau 44 săptămâni; Urmărire: 24 săptămâni

#### ▪ Flamm 2013

Studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu administrare deschisă a dublei terapii peginterferon și ribavirină, multicentric, care a inclus pacienți adulți diagnosticați cu hepatită virală C, genotip 1, cu sau fără ciroză, pretratați antiviral fără succes cu peginterferon și ribavirină (pacienți cu recăderi și non-respondenți la dubla terapie)

Grup 1: PEG + RBV (N = 67)

Grup 2: BOC + PEG + RBV (N = 134)

Subpopulații relevante (subgrup cu ciroză): Grup 2 (n = 24)

Tratament anterior cu PEG și RBV: 4 săptămâni

Durata tratamentului: 44 săptămâni; Urmărire: 24 săptămâni

În urma evaluării rezultatelor studiilor clinice menționate mai sus, experții germani au apreciat că procentul de pacienți cu răspuns virusologic susținut după 24 de săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir a fost semnificativ mai mare (de aproximativ 100%) decât după 24-48 de săptămâni de tratament cu tripla terapie: inhibitor de protează (boceprevir sau telaprevir)+ peginterferon +ribavirină.

Eficacitatea combinației ledipasvir/sofosbuvir a fost similară în subgrupurile de pacienți cu sau fără ciroză care au primit tratament antiviral timp de 24 de săptămâni.

Ratele de răspuns virusologic susținut în grupurile de pacienți tratați timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir au fost de 95,1%.

Experții Institutului german au concluzionat că sub aspectul obținerii unui răspuns virusologic susținut, la pacienții infectați cu VHC, genotipul 1, tratați antiviral în prealabil, există un indiciu în ceea ce privește beneficiul adițional adus de combinația ledipasvir/sofosbuvir versus tripla terapie (boceprevir sau telaprevir +peginterferon + ribavirină).

Mortalitatea și apariția evenimentelor adverse sunt alte obiective evaluate în studiile clinice, însă nu au putut fi stabilite corelații, datorită diferențelor în perioadele de tratament antiviral și perioadele de observație a răspunsului la tratament. S-a observat că numărul evenimentelor adverse sub tratament cu ledipasvir/sofosbuvir a crescut cu durata tratamentului.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Concluzia experților germani a fost că administrarea de ledipasvir/sofosbuvir nu determină un impact negativ asupra pacienților în ceea ce privește mortalitatea și apariția evenimentelor adverse.

În privința afectării calității vieții pacienților care primesc combinația ledipasvir/sofosbuvir comparativ cu cei cărora li se administrează dubla terapie cu peginterferon și ribavirină, fie tripla terapie cu inhibitor de protează (boceprevir sau telaprevir) și peginterferon cu ribavirină, nu au putut fi desprinse concluzii din lipsă datelor disponibile.

Pentru următoarele categorii de pacienți, experții germani nu au putut efectua evaluări ale beneficiului adițional pentru combinația ledipasvir/sofosbuvir, comparative cu dubla terapie cu peginterferon și ribavirină sau cu tripla terapie cu peginterferon, ribavirină, telaprevir sau boceprevir, întrucât compania care a depus dosarul spre evaluare tehnică nu a inclus suficiente date în dosar:

1. pacienți diagnosticați cu hepatita virală cu virus C , genotip 1 și coinfectați cu HIV
2. pacienți diagnosticați cu hepatita virală cu virus C , genotipurile 1 și 4 diagnosticați cu ciroză decompensată
3. pacienți diagnosticați cu hepatita virală cu virus C , genotipul 3
4. pacienți diagnosticați cu hepatita virală cu virus C , genotipul 4.

Concluziile raportului german au fost următoarele:

1. raportată la dubla-terapie peginterferon și ribavirină sau la tripla terapie telaprevir sau boceprevir cu peginterferon și ribavirină, combinația ledipasvir/sofosbuvir a demonstrat un beneficiu adițional necunoscabil, pentru pacienții diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 1, fără ciroză, naivi la tratamentul antiviral
2. raportată la dubla-terapie peginterferon și ribavirină, combinația ledipasvir/sofosbuvir nu a demonstrat nici un beneficiu adițional, pentru pacienții diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 1, cu ciroză, naivi la tratamentul antiviral
3. raportată la dubla-terapie peginterferon și ribavirină sau la tripla terapie telaprevir sau boceprevir cu peginterferon și ribavirină, combinația ledipasvir/sofosbuvir a demonstrat un beneficiu adițional necunoscabil, pentru pacienții diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 1, tratați antiviral în prealabil
4. raportată la dubla-terapie peginterferon și ribavirină, combinația ledipasvir/sofosbuvir nu a demonstrat nici un beneficiu adițional, pentru pacienții diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 1, coinfectați cu HIV
5. raportată la dubla-terapie peginterferon și ribavirină, combinația ledipasvir/sofosbuvir nu a demonstrat nici un beneficiu adițional, pentru pacienții diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 3



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- raportată la dubla-terapie peginterferon și ribavirină, combinația ledipasvir/sofosbuvir nu a demonstrat nici un beneficiu adițional, pentru pacienții diagnosticați cu hepatită virală C, genotipul 4
- raportată la viremia pacienților cu infecție cu virus C, naivi la tratamentul antiviral, combinația ledipasvir/sofosbuvir nu a demonstrat nici un beneficiu adițional, pentru pacienții diagnosticați cu hepatită virală C, genotipurile 1 și 4, cu ciroză decompensată.

#### GBA

Comitetul Federal Comun din Germania nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare tehnică a medicamentului cu DCI ledipasvir/sofosbuvir.

#### 1. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul cu DCI ledipasvir/sofosbuvir este rambursat în 10 țări membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Marea Britanie, Portugalia, Spania, Suedia.

#### 2. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL HEPATITEI C GHIDUL EUROPEAN PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE C

Conform ghidului Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice privind „*Tratamentul Hepatitei C*” publicat în aprilie 2014, 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. Acesta este definit prin absența detectării ARV VHC după 12 sau 24 săptămâni de tratament antiviral. La pacienții fără ciroză răspunsul virusologic susținut se asociază în general cu rezoluția bolii hepatice. În schimb, la pacienții diagnosticați cu ciroză persistă riscul complicațiilor severe; totuși fibroza hepatică poate regresa și implicit riscul complicațiilor hepatice scade.

Până în anul 2011, tratamentul aprobat pentru hepatita cu virus C era reprezentat de asocierea dintre interferon alfa și ribavirină, 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 virusologic susținut de 40%, iar pacienții din Europa de Vest prezentau o rată de răspuns virusologic susținut de 50%. Rate mai mari de răspuns virusologic susținut au fost observate pentru pacienții infectați cu virusul C genotipurile 2, 3, 5 sau 6 și respectiv rate intermediare de răspuns virusologic susținut 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 două medicamente antivirale cu acțiune directă: boceprevir și telaprevir. Aceste două medicamente, inhibitoare de protează virală, au fost autorizate de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C, genotip 1, în asociere cu peginterferon și



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

ribavirină. Cu aceste noi scheme terapeutice (boceprevir + peginterferon + ribavirină sau telaprevir + peginterferon + ribavirină) pacienții cu hepatită cronică cu virus C, genotip 1, naivi la tratamentul antiviral, incluși într-un studiu de fază III, au prezentat rate de răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni de 65% până la 75%, comparativ cu cele obținute în urma administrării dublei-terapii peginterferon+ribavirină.

Odată cu aprobarea centralizată, în anul 2014, a noilor medicamente antivirale cu acțiune directă, precum sofosbuvir, simeprevir și daclatasvir, superioare dpdv al eficacității și toleranței față de cele două scheme terapeutice introduse în 2011, s-a constatat că profilurile de siguranță pentru cele două scheme terapeutice nu mai sunt favorabile, iar costurile de tratament per rată de răspuns virusologic la pacienții cu fibroză hepatică avansată sunt foarte mari, comparativ cu noile medicamente antivirale aprobate, încât nu se mai justifică această abordare terapeutică. Cele două regimuri de tratament recomandate în 2011, nu mai sunt considerate scheme optime de tratament în anul 2014.

Totuși, în cazurile în care nu sunt disponibile noile medicamente antivirale cu acțiune directă, cele două triple terapii, boceprevir + peginterferon + ribavirină și telaprevir + peginterferon + ribavirină, rămân opțiuni terapeutice acceptabile pentru hepatita virală cu virus C, genotipul 1.

Schemele terapeutice abordate în prezent, sunt individualizate în funcție de genotip și includ noile terapii antivirale aprobate în anul 2014 de către Agenția Europeană a Medicamentului.

#### **Pentru hepatita C genotipul 1 sunt 6 scheme terapeutice propuse:**

1. peginterferon alfa + ribavirină+ sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 1)
2. peginterferon alfa + ribavirină+ simeprevir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 1)
3. peginterferon alfa + ribavirină + daclatasvir, timp de 24 de săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
4. ribavirină + sofosbuvir, timp de 24 de săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 2)
5. sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirină, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
6. sofosbuvir + daclatasvir, timp de 12 săptămâni, pentru pacienții naivi la tratament sau 24 de săptămâni, la pacienții pretratați (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).

#### **Pentru hepatita C genotipul 2 sunt recomandate 2 scheme terapeutice:**

1. ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 1), cu posibilitatea de continuare a terapiei până la 16 sau 20 de săptămâni, pentru pacienții cu ciroză (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
2. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

#### **Pentru hepatita C genotipul 3 sunt propuse 3 scheme terapeutice:**

1. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 2)
2. ribavirină + sofosbuvir, timp de 24 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 2)
3. sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirină, timp de 12 săptămâni, pentru pacienții naivi la tratament sau 24 de săptămâni, la pacienții pretratați (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).

#### **Pentru hepatita C genotipul 4 sunt recomandate 6 scheme terapeutice:**

1. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
2. peginterferon alfa + ribavirină + simeprevir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
3. peginterferon alfa + ribavirină + daclatasvir, timp de 24 de săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
4. ribavirină + sofosbuvir, timp de 24 de săptămâni (grad de recomandare C, nivel de evidență 2)
5. sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirină, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 2)
6. sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirină, timp de 12 săptămâni, pentru pacienții naivi la tratament sau 24 de săptămâni, la pacienții pretratați (grad de recomandare B, nivel de evidență 2).

#### **Pentru hepatita C genotipurile 5 și 6 sunt disponibile 2 scheme terapeutice:**

1. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
2. ribavirină + sofosbuvir, timp de 24 săptămâni (grad de recomandare C, nivel de evidență 2).

#### **Alte recomandări incluse în ghidul european sunt:**

1. tratamentul antiviral trebuie prioritizat la pacienții care prezintă fibroză hepatică semnificativă, respectiv c un scor Metavir F3 sau F4 (*grad de recomandare A, nivel de evidență 1*)
  2. tratamentul antiviral este justificat la pacienții cu fibroză hepatică moderată, scor Metavir F2 (*grad de recomandare A, nivel de evidență 2*)
  3. indicarea terapiei antivirale și momentul inițierii tratamentului antiviral pot fi individualizate pentru pacienții care nu prezintă fibroză hepatică sau care prezintă un grad mic de fibroză hepatică, scor Metavir F0 și F1 (*grad de recomandare B, nivel de evidență 1*)
  4. în cazul eșecului la triterapia boceprevir + peginterferon + ribavirină, se recomandă administrarea unei scheme terapeutice care include unul dintre medicamentele antivirale aprobate: sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir.
- 
-





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

*Amintim că medicamentul cu DCI ledipasvir/sofosbuvir a fost autorizat centralizat în noiembrie 2014, iar ghidul european pentru diagnosticarea și tratarea hepatitei C a fost publicat în luna aprilie a anului 2014.*

*Precizăm în plus, că în România predomină hepatita cronică cu virus C genotipul 1, subtipul b la 93,46% dintre pacienți, iar genotipul 1 este identificat la 99,13% dintre pacienții români, conform articolului publicat în 2009 în Jurnalul Bolilor Digestive și Hepatice, de către prof. dr. Mircea Grigorescu, de la Spitalul Clinic de Urgență "Prof. Dr. Octavian Fodor" din Cluj-Napoca.*

#### **GHIDUL AMERICAN PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE C**

Ghidul american intitulat „Recomandări pentru testarea, conduita terapeutică și tratamentul Hepatitei C”, publicat în anul 2014, prezintă următoarele opțiuni terapeutice, în funcție de genotip:

##### **Genotipul 1, subtipul a**

- ✓ **pentru pacienți naivi la tratamentul antiviral**
  - ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni
  - paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
  - sofosbuvir + simeprevir ± ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
  
- ✓ **pentru pacienți care prezintă recăderi (sub tratament cu peginterferon și ribavirină) sau care nu au răspuns la terapia antivirală cu peginterferon și ribavirină**
  - ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
  - ledipasvir/sofosbuvir+ ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
  - paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir + ribavirină timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
  - sofosbuvir + simeprevir ± ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
  
- ✓ **pentru pacienți care nu au răspuns la terapia antivirală cu boceprevir sau telaprevir**
  - ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ledipasvir/sofosbuvir+ ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)

- ✓ **pentru pacienți care nu au răspuns la sofosbuvir**

- temporizarea tratamentului antiviral
- ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirină timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)

#### Genotipul 1, subtipul b

- ✓ **pentru pacienți naivi la tratamentul antiviral**

- ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni
- paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir + ribavirină timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
- sofosbuvir + simeprevir ± ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)

- ✓ **pentru pacienți care prezintă recăderi (sub tratament cu peginterferon și ribavirină) sau care nu au răspuns la terapia antivirală cu peginterferon și ribavirină**

- ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
- ledipasvir/sofosbuvir+ ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
- paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
- sofosbuvir + simeprevir ± ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)

- ✓ **pentru pacienți care nu au răspuns la terapia antivirală cu boceprevir asu telaprevir**

- ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
- ledipasvir/sofosbuvir+ ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)

- ✓ **pentru pacienți care nu au răspuns la sofosbuvir**

- temporizarea tratamentului antiviral
- ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirină timp de 24 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### Genotipul 2

- ✓ **pentru pacienți naivi la tratamentul antiviral**
- sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 16 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
  
- ✓ **pentru pacienți care prezintă recăderi (sub tratament cu peginterferon și ribavirină) sau care nu au răspuns la terapia antivirală cu peginterferon și ribavirină**
- sofosbuvir+ ribavirină timp de 12 săptămâni sau 16 săptămâni
- sofosbuvir+ peginterferon + ribavirină timp de 12 săptămâni

#### Genotipul 3

- ✓ **pentru pacienți naivi la tratamentul antiviral**
- sofosbuvir + ribavirină timp de 24 săptămâni
- sofosbuvir + peginterferon + ribavirină timp de 12 săptămâni
  
- ✓ **pentru pacienți care prezintă recăderi (sub tratament cu peginterferon și ribavirină) sau care nu au răspuns la terapia antivirală cu peginterferon și ribavirină**
- sofosbuvir+ ribavirină timp de 24 săptămâni
- sofosbuvir+ peginterferon + ribavirină timp de 12 săptămâni

#### Genotipul 4

- ✓ **pentru pacienți naivi la tratamentul antiviral**
- ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni (pentru pacienți fără ciroză) sau timp de 16 săptămâni (pentru pacienți cu ciroză)
- paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + ribavirină timp de 12 săptămâni
- sofosbuvir+ ribavirină timp de 24 săptămâni
- alternative:
- sofosbuvir+ peginterferon +ribavirină timp de 12 săptămâni
- sofosbuvir + simeprevir ± ribavirină timp de 12 săptămâni
- ✓ **pentru pacienți care prezintă recăderi (sub tratament cu peginterferon și ribavirină) sau care nu au răspuns la terapia antivirală cu peginterferon și ribavirină**
- ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni
- paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + ribavirină timp de 12 săptămâni
- sofosbuvir+ peginterferon +ribavirină timp de 12 săptămâni
- sofosbuvir+ ribavirină timp de 24 săptămâni



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### Genotipul 5

- ✓ **pentru pacienți naivi la tratamentul antiviral**
  - sofosbuvir+ peginterferon +ribavirină timp de 12 săptămâni
  - peginterferon +ribavirină timp de 48 săptămâni
  
- ✓ **pentru pacienți care prezintă recăderi sau pentru pacienți care nu au răspuns la tratamentul antiviral**
  - ✓ sofosbuvir+ peginterferon +ribavirină timp de 12 săptămâni
  - ✓ peginterferon +ribavirină timp de 48 săptămâni

#### Genotipul 6

- ✓ **pentru pacienți naivi la tratamentul antiviral**
  - ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni
  - sofosbuvir+ peginterferon +ribavirină timp de 12 săptămâni
  
- ✓ **pentru pacienți care prezintă recăderi sau pentru pacienți care nu au răspuns la tratamentul antiviral**
  - ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni
  - sofosbuvir+ peginterferon +ribavirină timp de 12 săptămâni

#### **5. PUNCTAJ**

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, medicamentul cu DCI Ledipasvir/Sofosbuvir obține punctajul de 60 puncte ceea ce îi permite includerea 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.

Criteria de evaluare	Punctaj
DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice	60





## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

#### 6. 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 Ledipasvir/Sofosbuvir **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.

#### 7. RECOMANDĂRI:

Recomandăm actualizarea protocoalelor terapeutice astfel încât combinația ledipasvir/sofosbuvir să fie inclusă în schemele terapeutice pentru hepatita virală C.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

---

---