



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: COMBINATII (ELBASVIR +GRAZOPREVIR)

INDICAȚIA: HEPATITA C CRONICA

Data depunerii dosarului

05.07.2016

Numărul dosarului

29060

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: COMBINATII (ELBASVIR +GRAZOPREVIR)

1.2. DC: ZEPATIER 50mg/100mg ▼

1.3 Cod ATC: J05AX68

1.4. Data eliberării APP: 22/07/2016

1.5. Detinatorul de APP: MERCK SHARP & DOHME LIMITED

1.6. Tip DCI: noua

1.7. Forma farmaceutica, concentratia, calea de administrare, marimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrația	50mg elbasvir /100mg grazoprevir
Calea de administrare	orala
Mărimea ambalajului	Cutie x 2 carduri din carton x 2 blistere Al/Al x 7 comprimate filmate (28 comprimate filmate)

1.8. Pret (RON)- valabil pana in data de 1 noiembrie 2016

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u> (lei)	58019,61
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u> (lei)	2072,13





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

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adulți*	un comprimat administrat o dată pe zi.		● <u>Monoterapie</u>: 12 săptămâni, la grupurile de pacienți cu genotip viral 1a, 1b, și 4. ● <u>In asociatie cu ribavirin (RBV)</u> : 16 săptămâni, la grupurile de pacienți cu genotip viral 1a și 4.

* Pentru activitatea specifică genotipului virusului hepatitic C (VHC) a se vedea RCP pct. 4.4 și 5.1.

2. INFECȚIA CU HCV

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

Adevărata **prevalență** în HCC este greu de stabilit și poate fi subestimat pentru că mulți pacienți nu au simptome. Mai mult de jumătate din pacienții cu HCC nu sunt conștienți de faptul că sunt bolnavi. Există 6 genotipuri și câteva subtipuri de HCV. Prevalența fiecăruia variază geografic.

În funcție de gravitatea și extinderea inflamației ficatului, HCC se clasifică în mai multe **stadii**: incipient, moderat sau sever (stadiul sever fiind de fapt ciroza). Circa 20% din cei infectați cu HCV vor evolua spre stadiu de ciroza, progresia variind între 20-30 ani. Cirroza poate continua să progreseze până la un stadiu decompensat, când partea sanatoasă a ficatului nu mai poate înlocui pierderea funcției părții afectate de boală. Un număr mic din cei infectați cu HCC și ciroza pot progresa spre carcinom hepatocelular. Transplantul de ficat se recomandă celor diagnosticați cu ciroza decompensată sau carcinom hepatocelular (World Health Organisation).



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

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

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

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

Înainte de începerea tratamentului este necesară:

- Identificarea unor alte posibile cauze ale bolii hepatice: infecții HBV, infecție HIV, consum alcool, afecțiuni de natură genetică și metabolică
- evaluarea severității patologiei ficatului: metode neinvazive: rigiditatea ficatului și biomarkeri în sânge ai fibrozei dau rezultate bune în detectia cirozei sau lipsei fibrozării, metode invazive: biopsie hepatică transjugulară, biopsie hepatică, histologie și stadializare.
- detectia și cuantificarea ARN-ului viral (UI/ml) și identificarea genotipului 1 /subgrupului 1a sau 1b HCV
- determinarea genetică a gazdei: genotiparea IL28B și-a pierdut valoarea predictivă odată cu noile terapii eficiente *interferon-free*, deci se va folosi numai în schemele în care numai peginterferon alfa (PegIFN-α) și ribavirin sunt disponibile sau în cazul selecției unor tratamente economice în cazul unor restricții economice.

Contraindicații terapeutice:

- Interferon alfa (IFN-α) și ribavirin: în tratamentul HCC pentru pacienții prezentând: depresie necontrolată, psihoză sau epilepsie, gravide sau cupluri neacceptând contracepția recomandată, alte patologii severe, comorbidități incluzând patologii ale retinei, tiroidita autoimună, ciroza decompensată.
- PegIFN-α: la pacienții cu neutrofile <1500/mm³ și/sau plachete ≥ 90,000/mm³.

3. APROBARI EMA PENTRU HCC

La ora actuală nu există contraindicații absolute la tratamentele cu **antivirale cu acțiune directă (AAD)** aprobate în UE în 2015.

- Este necesară atenție la tratarea cu **sofosbuvir** a pacienților cu insuficiență renală severă, deoarece efectul disfuncției renale asupra eliminării metaboliților sofosbuvir este încă în studiu.



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

●Combinăția **ritonavir-potenatata cu paritaprevir, ombitasvir si dasabuvir** este in studiu la pacienții cu ciroză decompensată Child-Pugh B si este contraindicată la pacienții cu ciroză decompensată Child-Pugh C.

●Studii de farmococinetică si siguranța pentru simeprevir la pacienții cu ciroză decompensată sunt in curs.

Agentia europeană a medicamentului (EMA) a mai probat in 2016 două noi terapii pentru HCC:

●Eplusa (sofosbuvir/velpatasvir) APP 06/07/2016. ●Zepatier (elbasvir / grazoprevir) APP 22/07/2016

Combinăția (elbasvir+grazoprevir) este o combinație cu doză fixă a doi inhibitori de protează virală, care este administrată in monoterapie sau ca parte dintr-o schemă terapeutică antivirală pentru infecția HCV genotipurile (1, 3, 4, si 6) destinată pacienților naivi sau pacienților care au eșuat in urma unui tratament anterior.

4.STUDII CLINICE

Combinăția (elbasvir+grazoprevir) a fost studiată in cadrul unor studii clinice ca: monoterapie si in asociere cu ribavirin sau sofosbuvir, la adulții infectați cu HCV genotip 1, 3, 4, si 6. Această terapie se adresează atât pacienților HCC anterior netratați (naivi) cât și celor care au primit un tratament anterior.

Siguranța și eficacitatea elbasvir/grazoprevir (administrare concomitent sub forma unei combinații în doză fixă; EBR/GZR) sau elbasvir + grazoprevir (administrare concomitent ca agenți individuali; EBR + GZR) au fost evaluate în 8 studii clinice efectuate la aproximativ 2000 subiecți:

Criteriul final principal a fost răspunsul virusologic susținut (RVS) definit ca valori ale ARN VHC sub limita inferioară de detectabilitate (LID: ARN VHC 15 UI/ml cu excepția studiilor C-WORTHY și C-SCAPE [ARN VHC 25 UI/ml]) la 12 săptămâni după întreruperea tratamentului (RVS12).

Concluziile studiilor se pot rezuma astfel:

●96% din pacienți cu **genotip viral 1b** (301 dintre 312 pacienti) cu HCV nedetectabil in sânge la analiza făcută dupa 12 săptămâni de tratament cu combinația (elbasvir+grazoprevir). ●Pentru pacienții prezentând **genotipul viral 1a**, 93% (483 dintre 519) pacienți tratați cu (elbasvir+grazoprevir) cu HCV nedetectabil in sânge in comparație cu 95% (55 dintre 58) pacienți tratați cu (elbasvir+grazoprevir)+RBV.●Pentru pacienții cu **genotip viral 4**, 94% (61 dintre 65) pacienți cu HCV nedetectabil in sânge in comparație cu 100% (8 dintre 8) pacienți tratați cu (elbasvir+grazoprevir)+RBV. ●Un beneficiu a fost inregistrat si la pacienții coinfectați cu HIV sau care prezentau boală renală severă.●Datele obținute la pacienții cu **genotip viral 3**, nu au fost suficiente pentru a susține administrarea combinației (elbasvir+grazoprevir) la acest grup de pacienți.



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

Nr	Studiu	Tip	Genotip	Pacienti	Brațele de tratament din studiu și durata (Număr de subiecți tratați)	Detalii suplimentare din studiu
1	C-EDGE TN	●dublu-orb; ●placebo-controlat;	1, 4, 6	NTA, +/- ciroză hepatică	●EBR/GZR*: 12 săptămâni (N=316) ●Placebo: 12 săptămâni (N=105)	●randomizat 3:1 EBR/GZR: 12 săptămâni (GTI) sau placebo: 12 săptămâni urmat de tratament deschis cu EBR/GZR: 12 săptămâni (GTA)
2	C-EDGE COINFECTION	deschis	1, 4, 6	NTA, +/- ciroză hepatică, având infecție concomitentă cu VHC/HIV-1	●EBR/GZR: 12 săptămâni (N=218)	
3	C-SURFER	●dublu-orb; ●placebo-controlat;	1	NTA sau tratati anterior, +/- ciroză hepatică, cu boală renală cronică	●EBR* + GZR*: 12 săptămâni (N=122) ●Placebo: 12 săptămâni (N=113)	●efectuat la subiecți cu BRC în stadiul 4 (RFGe 15-29 ml/min/1,73 m2) sau în stadiul 5 (RFGe <15 ml/min/1,73 m2), inclusiv subiecți în program de hemodializă. ●randomizat 1:1 EBR + GZR: 12 săptămâni (GTI) sau placebo: 12 săptămâni urmat de tratament deschis cu EBR/GZR: 12 săptămâni (GTA). ●În plus, la 11 subiecți s-a administrat tratament deschis cu EBR + GZR: 12 săptămâni (brațul de evaluare intensivă a profilului farmacocinetic [FC]).
4	C-WORTHY	deschis; cu mai multe brațe de tratament, cu mai multe etape.	1, 3	NTA, +/- ciroză hepatică, și tratati anterior fără răspuns la tratament, +/- ciroză hepatică; de asemenea, au fost incluși pacienți netratati anterior, cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1 fără ciroză hepatică	●EBR* + GZR*: 8, 12 sau 18 săptămâni (N=31, 136 și respectiv 63) ●EBR* + GZR* + RBV†: 8, 12 sau 18 săptămâni (N=60, 152 și respectiv 65)	●Subiecții cu infecție cu GT 1b fără ciroză hepatică: randomizați 1:1 pentru a li se administra EBR + GZR +/- RBV: 8 săptămâni. ●Subiecții NTA cu infecție cu GT 3 fără ciroză hepatică: randomizați pentru a li se administra EBR + GZR și RBV: 12 sau 18 săptămâni. ●Subiecții NTA cu infecție cu GT 1, +/- ciroză hepatică (+/- infecție concomitentă cu VHC/HIV-1) sau care nu au răspuns la tratamentul cu peg-IFN + RBV, randomizați pentru a li se administra EBR + GZR +/- RBV: 8, 12 sau 18 săptămâni.
5	C-SCAPE	deschis	4, 6	NTA, fără ciroză hepatică	●EBR* + GZR*: 12 săptămâni (N=14) ●EBR* + GZR* + RBV†: 12 săptămâni (N=14)	●randomizat 3:1
6	C-EDGE TE	deschis	1, 4, 6	tratati anterior, +/- ciroză hepatică și +/- infecție concomitentă cu VHC/HIV-1	●EBR/GZR: 12 sau 16 săptămâni (N=105 și respectiv 105) ●EBR/GZR + RBV†: 12 sau 16 săptămâni (N=104 și respectiv 106)	●randomizat 1:1:1
7	C-SALVAGE	deschis	1	tratati anterior, cu schemă de tratament incluzând inhibitor al proteazei VHC +/- ciroză hepatică (subiecți cu eșec la tratamentul anterior cu boceprevir, simeprevir sau telaprevir în combinație cu peg-IFN + RBV)	●EBR* + GZR* + RBV†: 12 săptămâni (N=79)	Subiecților cu eșec la tratamentul anterior cu boceprevir, simeprevir sau telaprevir în combinație cu peg-IFN + RBV li s-a administrat EBR + GZR +/- RBV: 12 săptămâni.
8	C-EDGE COSTAR	●dublu-orb; ●placebo-controlat	1, 4, 6	NTA, +/- ciroză hepatică, în tratament cu agonist opioid	●EBR/GZR: 12 săptămâni (N=201) ●Placebo: 12 săptămâni (N=100)	●randomizat 2:1 pentru a li se administra EBR/GZR: 12 săptămâni (GTI) sau placebo: 12 săptămâni urmat de tratament deschis cu EBR/GZR: 12 săptămâni (GTA). Subiecții nu au fost excluși sau retrași din studiu pe baza unui rezultat pozitiv la testele privind prezența medicamentului în urină.

NTA= netratati anterior

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = administrate concomitent sub forma unei combinații în doză fixă; EBR + GZR = administrate concomitent ca agenți individuali separați

GTI=grupul de tratament imediat

GTA=grupul de tratament amânat

†RBV a fost administrată în doză zilnică totală de 800 mg până la 1400 mg în funcție de greutatea corporală

BRC=boală renală cronică



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

În majoritatea studiilor, combinația (elbasvir+grazoprevir) nu a fost comparată cu alt tratament sau cu lipsa de tratament. Acest lucru a fost considerat acceptabil de EMA, deoarece HCC este foarte rar vindecată în lipsa tratamentului, iar la momentul începerii studiilor alte antivirale similare acestei combinații (elbasvir+grazoprevir) nu erau disponibile. Combinația (elbasvir+grazoprevir) a fost bine tolerată cu un profil de siguranță favorabil ceea ce a permis aprobarea sa de către EMA.

5.INFECȚIA HCV ÎN ROMÂNIA

În raportul intitulat *Strategia Națională de Sănătate 2014-2020. Sănătate pentru prosperitate*,

România are un profil de sănătate specific țărilor dezvoltate în sensul poverii relativ mari prin boli cronice, dar profilul epidemiologic al bolilor cronice este mai defavorabil decât în UE27. Dat fiind povara mai mare în România prin anumite boli transmisibile (ex. TBC, hepatită virală B și C, prevalența moștenită a HIV/SIDA) se poate vorbi de fapt despre o dublă povară a bolii în populația națională.

Pe fondul circulației înalte a virusurilor hepatitice B și C și prevalenței mari a comportamentelor cu risc crescut (fumat, consum de alcool), incidența cancerului hepatic în populația națională este mare - a treia cea mai mare rată din Europa la bărbați conform centrului european pentru prevenția și controlul bolilor (ECDC). De altfel, ciroza hepatică este a treia este cauză de deces prematur la ambele sexe, fiind responsabilă pentru un număr important de ani potențiali de viață pierduți mai ales la bărbații români.

Sub rezerva neomogenității raportărilor naționale, după incidența infecției cu virusurile hepatitice B (HVB) și C (HVC), România deținea locul doi în Europa în 2011 și respectiv 2010, chiar dacă în intervalul 2000-2010 incidența hepatitei infecțioase a scăzut substanțial, ajungând la 1/5 din incidența din anul 2000 pentru HVB și la 1/4 din valoarea inițială pentru HVC. Însă, povara infecției hepatitice trece dincolo de cazurile incidente de boală clinic manifestă care ajung în atenția serviciilor de sănătate. Extrem de importantă este prevalența 'ascunsă' a infecției virale în populație de care depinde de fapt riscul de infectare și îmbolnăvire al celor sănătoși. Studiile de prevalență disponibile arată că România este o țară cu risc înalt pentru infecția HVB și HVC (a doua cea mai mare prevalență din UE pentru HVB și cea mai mare prevalență pentru HVC). Povara acută a bolii în populație este însă amplificată de patologia secundară cronică severă (ciroză și cancer hepatic).

Strategia națională propune o serie de măsuri și direcții pentru:

1. Reducerea incidenței bolilor transmisibile prioritare: hepatite B și C și asigurarea accesului pacienților la tratamente antivirale:

- Implementarea intervențiilor de prevenție primară a transmiterii virusului HIV integrat cu alte ITS, mai ales la grupurile cu risc crescut (inclusiv testare și consiliere voluntară);
- Creșterea rolului și capacității furnizorilor de servicii de sănătate de prima linie de prevenire, diagnostic precoce și tratament a infecțiilor cu virusul hepatic B, conform competențelor specifice



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

- Asigurarea accesului la monitorizare clinico-biologică, a tratamentului 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 profilaxia postexpunere)
 2. Asigurarea necesarului de sânge și componente sanguine în condiții de maximă siguranță și cost-eficiență
 3. Creșterea eficacității și rolului promovării sănătății în reducerea poverii bolii în populație în domeniile prioritare
 4. Reducerea poverii cancerului în populație prin depistarea în faze incipiente de boală și reducerea pe termen mediu-lung a mortalității specifice prin intervenții de screening organizat
 5. Toxico-dependențe și dependența de alcool

Conform rezultatelor prezente în literatura de specialitate, în populația României predomină hepatita cronică cu virus C genotipul 1 la 99,13% dintre pacienți, respectiv genotipul 1b (93,46%) (Grigorescu M, 2009).

6.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 13 de DCI-uri, dintre care 7 sunt indicate pentru HCC: Ribavirinum ****, Interferonum alfa-2a ****, Interferonum alfa-2b ****, Peginterferon alfa-2b ****, Peginterferon alfa-2a ****, Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) ****, Dasabuvirum ****

●C1, G7 Ciroza hepatică, totalizând 17 de DCI-uri, unde se regăsesc aceleași 7 DCI-uri pentru HCC: Ribavirinum ****, Interferonum alfa-2a ****, Interferonum alfa-2b ****, Peginterferon alfa-2b ****, Peginterferon alfa-2a ****, Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) ****, Dasabuvirum ****

7.RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL INFECTIEI HCV

Conform ghidului Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice privind „Tratamentul Hepatitei C publicat în 2015, scopul principal al terapiei antivirale pentru hepatita cu virus C este eradicarea infecției. Infecția este eradicată la mai mult de 99% dintre pacienții care obțin un răspuns virusologic susținut (RVS). Acesta este definit prin absența detectării ARV HCV după 12 sau 24 săptămâni de tratament antiviral. La pacienții fără ciroză RVS se asociază în general cu rezoluția bolii hepatice. În schimb, la pacienții diagnosticați cu ciroză persistă riscul complicațiilor severe de tipul insuficienței hepatice și hipertensiune portală; totuși fibroza hepatică poate regresa și implicit riscul complicațiilor hepatice scade.

Date recente arată că riscul de HCC și de mortalitate este redus semnificativ, dar nu complet eliminat la pacienții cirofici care elimină HCV spre deosebire de pacienții netratați și de pacienții care nu obțin un RVS.



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

HCV poate afecta și cogniția și o supresie eficientă a virusului este asociată cu reversia abnormalităților prezente la un examen RMN.

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

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

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

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

Recomandările pentru tratamentul HCC (incluzând pacienții cu 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



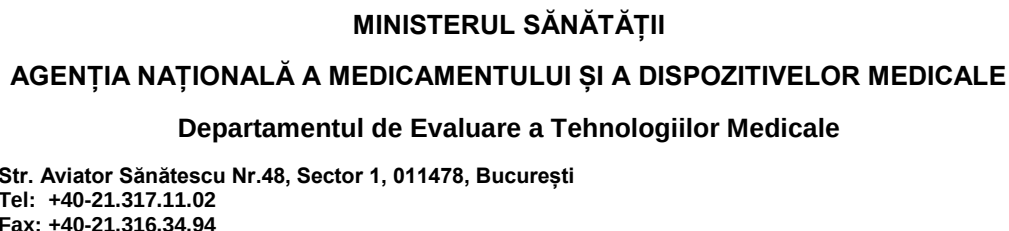
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

● În ciuda costurilor, terapiile *IFN-free* sunt cele mai bune opțiuni atunci când sunt valabile la pacienții cu monoinfecție HCV, coinfecție HCV/HIV, fără ciroză și sau cu ciroză compensată Child-Pugh A sau ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) datorită eficienței lor virusologice, ușurinței administrării și tolerabilității.

Tabel 1 Recomandări pentru tratamentul pacienților HCV-mono infectați sau coinfectați cu HCV/HIV cu HCC fără ciroză incluzând tratamentul pacienților naivi și al celor care nu au dat rezultate în urma unui tratament bazat pe PegIFN- α și ribavirin (RBV)

Pacienti	PegIFN- α + RBV +sofosbuvir	PegIFN- α + RBV +simeprevir PegIFN- α + RBV	sofosbuvir+ RBV	sofosbuvir+ ledipasvir	ritonavir potentat cu paritaprevir+ombitasvir + dasabuvir	ritonavir potentat cu paritaprevir+ ombitasvir	sofosbuvir+ simeprevir	sofosbuvir+ daclatasvir
Genotipul 1a	12 săptămâni	12 săptămâni, urmat de PegIFN- α + RBV 12 săptămâni (tratament naiv sau recidive) sau 36 săptămâni (pacientii care raspund partial sau deloc)	Nu	8-12 săptămâni fara RBV	12 săptămâni cu RBV	Nu	12 săptămâni fara RBV	12 săptămâni fara RBV
Genotipul 1b	12 săptămâni				12 săptămâni fara RBV			
Genotipul 2	12 săptămâni	Nu	12 săptămâni	Nu	Nu	Nu	Nu	
Genotipul 3	12 săptămâni	Nu	24 săptămâni	Nu	Nu	Nu	Nu	
Genotipul 4	12 săptămâni	12 săptămâni, urmat de PegIFN- α + RBV 12 săptămâni (tratament naiv sau recidive) sau 36 săptămâni (pacientii care raspund partial sau deloc)	Nu	12 săptămâni fara RBV	Nu	12 săptămâni cu RBV	12 săptămâni fara RBV	
Genotipul 5 si 6	12 săptămâni	Nu			Nu			





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 3a și 3b

Recomandări pentru retratarea pacienților HCV-monoinfectați sau coinfectați cu HCV/HIV cu HCC care nu au obținut un RVS în urma tratamentului antiviral anterior ce a conținut unul sau mai multe AADs RBV: ribavirin

La momentul publicării acestui ghid erau puține dovezi ferme în sprijinul recomandărilor din tabelul de mai jos, care se bazează pe dovezi indirecte și considerații ale genotipului, profilele de rezistență ale terapiilor administrate anterior, numărul de terapii utilizate, administrarea ribavirin, durata tratamentului. De aceea aceste recomandări sunt susceptibile să se modifice când mai multe informații vor fi disponibile.

Tratament esuat	Genotip	sofosbuvir+ ledipasvir	ritonavir potentat cu paritaprevir+ ombitasvir+ dasabuvir	ritonavir potentat cu paritaprevir+ ombitasvir	sofosbuvir+ simeprevir	sofosbuvir+ daclatasvir
PegIFN-α + RBV +telaprevir/b oceprevir	1	12 săptămâni cu RBV	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV
sofosbuvir/+ RBV/ +PegIFN-α+ RBV	1	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza		Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	
	2 sau 3	Nu	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza
	4	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza		
	5 sau 6			Nu	Nu	
PegIFN-α + RBV +simeprevir	1 sau 4		Nu	Nu	Nu	
PegIFN-α + RBV +daclatasvir	1	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	Nu
	2 sau 3	Nu	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza
	4	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	Nu
	5 sau 6	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza
sofosbuvir+ simeprevir	1 sau 4		Nu	Nu	Nu	



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 3b

Tratament esuat	Genotip	sofosbuvir+ ledipasvir	ritonavir potentat cu paritaprevir+ ombitasvir+ dasabuvir	ritonavir potentat cu paritaprevir+ ombitasvir	sofosbuvir+ simeprevir	sofosbuvir+ daclatasvir
sofosbuvir+ daclatasvir sau sofosbuvir+ ledipasvir	1	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	Nu
	2 sau 3	Nu	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza
	4	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	Nu
	5 sau 6	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	Nu	Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza
ritonavir potentat cu paritaprevir+ ombitasvir+ dasabuvir	1		Nu	Nu	12 săptămâni cu RBV sau 24 săptămâni cu RBV în stadiu F3 sau ciroza	
ritonavir potentat cu paritaprevir+ ombitasvir	4		Nu	Nu		

DCI Combinatii (elbasvir+grazoprevir) nu apare in recomandările acestui ghid care a fost publicat anterior aprobării sale centralizate la nivel european.

8. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

8.1HAS

Combinatia (elbasvir+grazoprevir) nu a fost evaluată de autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS).

Solicitantul a depus la dosar avizul comisiei de transparenta HAS: Antivirale cu acțiune directă, în limba franceza. În perioada dintre mai 2014 și aprilie 2015, au fost evaluate de către comisia de transparentă HAS, 6 noi antivirale cu acțiune directă și anume: sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir, combinația (sofosbuvir+ ledipasvir), combinația (ombitasvir+paritaprevir+ritonavir), dasabuvir.



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

Combinția (elbasvir+grazoprevir) nu este menționată în raportul depus la dosar și citat mai sus.

Recomandările din aceste consultații se referă cu prioritate la tratamentul pacienților adulți:

- în stadiu de fibroză hepatică F3 sau F4
- în stadiu de fibroză hepatică F2 severă, fără ca acest termen să fie definit
- indiferent de stadiul fibrozei hepatice, afectați de:
 - coinfecție cu HIV
 - diagnosticați cu crioglobulinemie mixtă (II și III) sistemică și simptomatică
 - diagnosticați cu limfom B asociat infecției HCV

Din datele clinice obținute se remarcă o dificultate în a trata pacienții infectați cu HCV genotip 3.

La 15 aprilie 2016, EMA) a decis reevaluarea AAD pentru infecția HCV din cauza a 2 semne de toleranță:

- un risc de recidivă al carcinoamelor hepato-celulare la unii pacienți tratați cu aceste medicații
- un risc de reactivare al virusului hepatitei B (antigen HBs pozitiv sau antigen HBs negativ și anti antigen HBc pozitiv la anumiți pacienți coinfectați cu virusurile hepatitice B și C și tratați cu antivirale de acțiune directă ale HCV.

Aceste semne de toleranță trebuie incluse în strategia de tratament a pacienților.

AAD ale HCV sunt destinate pentru tratamentul individual al infecției cronice cu HCV atât al pacienților prioritari cât și al celor cu una din următoarele afecțiuni:

- greft sau în așteptarea unui transplant indiferent de organul transplantat
- hemodializa
- coinfecție cu HIV
- manifestări extrahepatice ale HCV
- infecție cu un virus de genotip 3
- factori de risc al progresiei rapide a bolii hepatice (consum de alcool, sindrom metabolic, coinfecție cu un alt virus cu tropism hepatic).

În cazul tratamentului colectiv al infecției cronice cu HCV, pacienții cu risc crescut de transmitere al virusului, precum: femei gravide sau care-și doresc copii, utilizatori de droguri, persoane încarcerate, ca și alte persoane susceptibile de a disemina infecția HCV ar trebui să poată beneficia de aceste noi terapii antivirale, oricare ar fi stadiul fibrozei hepatice de care suferă.

În acest moment în Franța, combinația (elbasvir+grazoprevir) face încă parte dintr-un program prin care pacienții au acces gratuit la această terapie încă dinaintea dobândirii centralizate a APP.

8.2 NICE

Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale (NICE) din Marea Britanie va publica raportul [ID842] pentru combinația (elbasvir+grazoprevir) pentru tratamentul HCC în ianuarie 2017. În continuare, vom rezuma elementele importante din consultările NICE anterioare:



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

Scopul terapiei este tratarea infecției HCV, prevenirea progresiei bolii ficatului, prevenirea evoluției carcinomului hepatocelular și a transmiterii HCV.

Genotipurile HCV influențează decizia de tratament și răspunsul la acesta.

În cazul pacienților în stadiu incipient de infecție HCV, medicul în acord cu pacientul poate lua decizia de a monitoriza evoluția infecției gândind fiecare caz individual.

Iată mai jos recomandările pentru tratamentul HCC publicate anterior de NICE (*NICE technology appraisal* (TA) 75(2004), 106(2006), 200(2010), 252(2012), 253(2012), 330(2015), 331(2015), 363(2015), 364(2015) și 365(2015):

- combinație asociativă ribavirin + peginterferon alfa-2a sau peginterferon alfa-2b pentru pacienții HCC indiferent de gravitate, genotip sau tratamentul anterior.

- monoterapie + peginterferon alfa-2a sau peginterferon alfa-2b pentru pacienții care nu tolerează ribavirin sau pentru care ribavirin este contraindicat.

- telaprevir + peginterferon alfa + ribavirin, pentru pacienții cu HCC genotip 1.

- boceprevir + peginterferon alfa + ribavirin, pentru pacienții cu HCC genotip 1.

- sofosbuvir + ribavirin +/- peginterferon alfa, opțiune pentru anumiți pacienți cu HCC genotip 1-6.

- simeprevir + peginterferon alfa + ribavirin, opțiune pentru pacienții cu HCC genotip 1 sau 4.

- ledipasvir-sofosbuvir, opțiune pentru anumiți pacienți cu HCC genotip 1 sau 4.

- daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin, opțiune pentru anumiți pacienți cu HCC genotip 1, 3 sau 4.

- daclatasvir + peginterferon alfa + ribavirin, opțiune pentru anumiți pacienți cu HCC genotip 4.

- ombitasvir+paritaprevir+ritonavir +/- daclatasvir sau ribavirin, opțiune pentru pacienții cu HCC genotip 1 sau 4.

8.3. SMC

Consortiului Scoțian al Medicamentului (SMC) va publica raportul de evaluare al combinației (elbasvir+grazoprevir) la data de 9 ianuarie 2017.

8.4. IQWiG/ G-BA

Combinația (elbasvir+grazoprevir) nu a fost evaluată de autoritățile germane.

9. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus o declarație proprie răspundere susținând un nivel de compensare de 100% în 3 țări ale Uniunii Europene: Franța, Irlanda, Suedia.



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

10. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Genotipul 1, subtipul a

Conform RCP Zepatier, pentru acest genotip durata tratamentului poate fi de:

- a) timp de 12 săptămâni, ceea ce înseamnă un cost al terapiei de **174.058,92 lei**
(2072,13 lei PVA/UT x 7 zile x 12 săptămâni)

sau

- b) timp de 16 săptămâni, în asociere cu ribavirina, pentru pacienții cu valori ARN VHC initiale > 800000UI/ml și/sau prezenta polimorfismelor NS5A specifice. În studiile clinice, doza de ribavirina a fost stabilită pe baza masei corporale, pentru un pacient de 70 kg corespunzând 1000 mg/zi. În acest caz, costul terapiei este de **234.999,52 lei**
[2072,13 lei PVA/UT Zepatier + 26,08 lei (echivalentul a 1000 mg ribavirina)] x 7 zile x 16 săptămâni

Genotipul 1, subtipul b

Conform RCP, pentru acest genotip durata tratamentului cu Zepatier este de 12 săptămâni, ceea ce înseamnă un cost al terapiei de **174.058,92 lei** (2072,13 lei PVA/UT x 7 zile x 12 săptămâni)

11. PUNCTAJ

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

12. 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 Combinatii (elbasvir+grazoprevir) **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.

13. RECOMANDARI

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

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu