



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: SOFOSBUVIRUM

INDICAȚIA

TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE CU VIRUS C (HCC) LA ADULȚI,
ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE

Data depunerii dosarului 20.04.2015

Număr dosar 1577

PUNCTAJ: 70



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: SOFOSBUVIRUM

1.2. DC: SOVALDI 400 mg

1.3 Cod ATC: JO5AX15

1.4. Data eliberării APP: 16.01.2014

1.5. Detinatorul de APP: Gilead Science International Limited – Marea Britanie

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	400 mg
Calea de administrare	Administrare orală
Mărimea ambalajului	Cutie un flacon x 28 comprimate filmate

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	73.934,10 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2640,50 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
În asociere cu alte medicamente, este indicat în tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienți adulți	1 comprimat o dată pe zi cu alimente	1 comprimat o dată pe zi cu alimente	1 comprimate o dată pe zi cu alimente	12 sau 24 de 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

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

În raportul de evaluare tehnică publicat de către autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța pentru DCI sofosbuvirum se precizează că medicamentul Sovaldi poate fi utilizat în tratamentul pacienților diagnosticați cu hepatita C cronică genotipurile 1,2, 4, 5 și 6.

Se recomandă tratarea cu medicamente noi a tuturor pacienților care prezintă fibroză hepatică stradiile F2, F3 sau F4 precum și în cazuri speciale, indiferent de gradul fibrozei, la pacienții care așteaptă un transplant de organe, prezintă co-infecție cu virusul HIV, pacienți care prezintă manifestări extrahepatice ale hepatitei C, precum și femeile care intenționează să aibă copii .

Deținătorul autorizației de punere pe piață a depus pentru evaluare 5 studii clinice de fază 2 și 3. Întrucât în România genotipul 1 (și în special genotipul 1b) este preponderent, cu o prevalență de peste 93% în rândul pacienților cu hepatita cronică cu virus C, considerăm că este mai utilă o studiere mai amănunțită a trialurilor clinice care cuprind în cercetare pacienți cu acest genotip. Așadar din totalul de 5 studii clinice evaluate de HAS, doar unul a inclus pacienți cu genotip 1, și anume studiul NEURTRINO.

Studiul NEURTRINO

-studiu clinic deschis, nerandomizat, pe un singur braț efectuat în perioada 2012-2013 în 56 de site-uri din Statele Unite ale Americii.

Criterii de includere:

- Pacienți naivi cu hepatită cronică cu VHC
- ARN-VHC \geq 10.000 UI/ml
- Genotipuri 1, 4, 5 și 6

În studiu au fost incluși 327 de pacienți dintre care 292 de pacienți (89%) au fost pacienți cu genotip 1 (225 pacienți cu genotip 1a și 66 DE pacienți cu genotip 1b).

Ținta primară a fost demonstrarea siguranței și eficacității prin răspuns viral susținut la 12 săptămâni după încheierea ciclului terapeutic (SVR12) a schemei terapeutice formată din Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirină

Rezultate

SVR12 total (pacienți cu toate tipurile de genotipuri incluse în studiu) – 295/327 – 90%

În ceea ce privește genotipul 1, cel care ne interesează distribuția a fost următoarea:

- SVR12 genotip 1 total - 261/291 – 89%
 - o SVR12 genotip 1a – 206/225 – 92%
 - o SVR12 genotip 1b – 54/66 – 82%
- SVR12 la rasa caucaziana genotip 1 (preponderentă în România) – 248/273 – 91%



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

- SVR12 la pacienții fără ciroză hepatică - 252/273 – 92%
- SVR12 la pacienții cu ciroză hepatică – 43/54 – 80%

Concluzii:

În studiul NEUTRINO efectuat la pacienții cu hepatită cronică cu virus C, în special la cei cu genotip 1 tripla terapie cu Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirină timp de 12 săptămâni asigură un răspuns viral susținut, ce-i drept la 12 săptămâni de aproximativ 90% dintre pacienții tratați.

Pentru pacienții cu hepatită cronică cu VHC genotipul 1, autoritățile de evaluare din Franța au mai luat în considerare pentru evaluare un studiu clinic, de data asta analiza fiind făcută pe pacienți co-infecțiați cu HIV – Studiul Photon-1

Studiul PHOTON – 1

- Studiu de fază 3, deschis, nerandomizat, necontrolat desfășurat în 34 de centre din SUA și Porto Rico

Criterii de includere:

- Coinfecție HIV
- Pacienți naivi (pentru genotipurile 1, 2 și 3) și experimentați (pentru genotipurile 2 și 3)
- Pacienți cu terapie antiretrovirală pentru cei cu ARN-HIV ≤ 50 copii/ml și CD4 ≥ 200 sau fără terapie antiretrovirală dar cu CD4 ≥ 500
- Pacienți cu ciroză compensată (dar mai puțin de 20% din numărul total)

Ținta primară: răspuns viral susținut la 12 săptămâni după terminarea ciclului terapeutic

Rezultate

Au fost înrolați un număr de 223 de pacienți dintre care 114 pacienți au fost cu genotip 1 cărora li s-a aplicat schema terapeutică sofosbuvirum + ribavirinum timp de 12 săptămâni

SVR12 – 87/114 – 76%

Recomandarea HAS

Introducerea pe lista medicamentelor compensate procentul de compensare fiind 65%.

2.2. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a finalizat raportul tehnic în februarie 2015 (TA 330) intitulat „Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C”.





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

La fel ca și în cazul raportului de evaluare HAS, considerăm că este mai utilă o studiere mai amănunțită a trialurilor clinice care cuprind în cercetare pacienți cu genotipul 1

Spre deosebire de HAS, posibil și datorită faptului că evaluarea NICE s-a încheiat în februarie 2015, au fost depuse patru studii clinice în care au fost incluși pacienți cu genotipul 1

1. Studiul NEUTRINO

-studiu clinic deschis, nerandomizat, pe un singur braț efectuat în perioada 2012-2013 în 56 de site-uri din Statele Unite ale Americii.

Criterii de includere:

- Pacienți naivi cu hepatită cronică cu VHC
- ARN-VHC \geq 10.000 UI/ml
- Genotipuri 1, 4, 5 și 6

În studiu au fost incluși 327 de pacienți dintre care 292 de pacienți (89%) au fost pacienți cu genotip 1 (225 pacienți cu genotip 1a și 66 DE pacienți cu genotip 1b).

Ținta primară a fost demonstrarea siguranței și eficacității prin răspuns viral susținut la 12 săptămâni după încheierea ciclului terapeutic (SVR12) a schemei terapeutice formată din Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirină

Rezultate

SVR12 total (pacienți cu toate tipurile de genotipuri incluse în studiu) – 295/327 – 90%

În ceea ce privește genotipul 1, cel care ne interesează distribuția a fost următoarea:

- SVR12 genotip 1 total - 261/291 – 89%
 - o SVR12 genotip 1a – 206/225 – 92%
 - o SVR12 genotip 1b – 54/66 – 82%
- SVR12 la rasa caucaziană genotip 1 (preponderentă în România) – 248/273 – 91%
- SVR12 la pacienții fără ciroză hepatică - 252/273 – 92%
- SVR12 la pacienții cu ciroză hepatică – 43/54 – 80%

Concluzii:

În studiul NEUTRINO efectuat la pacienții cu hepatită cronică cu virus C, în special la cei cu genotip 1 tripla terapie cu Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirină timp de 12 săptămâni asigură un răspuns viral susținut, ce-i drept la 12 săptămâni de aproximativ 90% dintre pacienții tratați.

2. Studiul ATOMIC

- studiu de fază 2, randomizat, deschis, efectuat în 42 de centre din SUA și Porto Rico

Criterii de includere:

- pacienți naivi cu infecție cronică cu VHC genotipurile 1, 4, 5 și 6
- vârsta peste 18 ani
- ARN-VHC \geq 50.000 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

- pacienți fără ciroză hepatică
- fără coinfecție HIV

Ținta primară: atingerea unui răspuns viral susținut la 24 de săptămâni de la încheierea ciclului terapeutic

Rezultate

Au fost înrolați un număr de 316 pacienți dintre care 300 de pacienți erau cu genotip 1. Pacienții au fost împărțiți în trei brațe astfel:

Brațul A – N = 52 de pacienți – SOF + PEG + RBV – 12 săptămâni

Brațul B – N = 125 pacienți – SOF + PEG + RBV – 24 săptămâni

Brațul C – N = 155 pacienți – SOF + PEG + RBV – 12 săptămâni urmat de SOF monoterapie 12 săptămâni (off-label deoarece conform RCP, sofosbuvirum nu se administrează în monoterapie) sau SOF +RBV – 12 săptămâni.

Pentru genotipul 1, SVR24 – 264/300 – 88%

Concluzii: Sofosbuvirum este bine tolerat și nu există un beneficiu suplimentar prin extinderea duratei de tratament la 24 de săptămâni, dar aceste rezultate trebuie reconfirmate în studii clinice de fază 3 pe o populație mai mare de pacienți cu hepatită cronică cu VHC genotip 1, inclusiv pe cei cu ciroză hepatică

3.Studiul SPARE – la pacienții naivi cu genotip 1

- studiu clinic de fază 2, randomizat, deschis, scindat în două părți și efectuat într-un singur centru

- partea 1 – 10 pacienți – proof of concept – asociere clasică SOF + RBV – 24 de săptămâni
- partea 2 – 50 pacienți – împărțiți în două brațe:
 - brațul 1 – 25 de pacienți – SOF + RBV (doza clasică ajustabilă la greutatea corporală)
 - brațul 2 – 25 de pacienți – SOF + RBV (doză mică – utilizare offlabel a ribavirinei)

Tinta primară – răspuns viral susținut la 24 de săptămâni de la încheierea ciclului terapeutic de 24 de săptămâni

Rezultate

- Partea 1 – 10 pacienți
 - o Răspuns viral rapid la 4 săptămâni – 8/10 pacienți – 80%
 - o Răspuns viral la 24 de săptămâni (încheierea studiului) – 9/10 pacienți – 90%
 - o SVR24 – 9/10 pacienți – 90%
- Partea 2 – 50 de pacienți
 - o Brațul 1 - 25 de pacienți – SOF + RBV (doza clasică ajustabilă la greutatea corporală)
 - Răspuns viral rapid la 4 săptămâni – 24/25 pacienți – 96%
 - Răspuns viral la 24 de săptămâni (încheierea studiului) – 24/25 pacienți – 96%
 - SVR24 – 17/25 pacienți – 68%
 - o Brațul 2 - 25 de pacienți – SOF + RBV (doză mică – utilizare offlabel a ribavirinei)



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

- Răspuns viral rapid la 4 săptămâni – 24/25 pacienți – 96%
- Răspuns viral la 24 de săptămâni (încheierea studiului) – 22/25 pacienți – 88%
- SVR24 – 12/25 pacienți – 48%

În funcție de gradul de fibroză

Brațul 1 - 25 de pacienți – SOF + RBV (doza clasică ajustabilă la greutatea corporală)

- F0-F2 – 14/19 pacienți – 74%
- F3 - F4 – 3/6 pacienți – 50%

Brațul 2 - 25 de pacienți – SOF + RBV (doză mică – utilizare offlabel a ribavirinei)

- F0-F2 – 10/18 pacienți – 56%
- F3 - F4 – 2/7 pacienți – 29%

În funcție de încărcătura virală

ARN-VHC > 800.000 UI/ml

Brațul 1 - 25 de pacienți – SOF + RBV (doza clasică ajustabilă la greutatea corporală) – 10/16 pacienți-63%

Brațul 2 - 25 de pacienți – SOF + RBV (doză mică – utilizare offlabel a ribavirinei) – 3/14 pacienți – 21%

ARN-VHC < 800.000 UI/ml

Brațul 1 - 25 de pacienți – SOF + RBV (doza clasică ajustabilă la greutatea corporală) – 9/11 pacienți-82%

Brațul 2 - 25 de pacienți – SOF + RBV (doză mică – utilizare offlabel a ribavirinei) – 7/9 pacienți – 78%

Concluzii: Tratamentul timp de 24 de săptămâni folosind combinația SOF + RBV trebuie făcută la doza de ribavirină din RCP adică adaptată la greutatea corporală în ciuda efectelor adverse cunoscute. Încercarea de a reduce doza de ribavirină scade considerabil răspunsul viral susținut

4.Studiul QUANTUM

- studiu clinic de fază 2b, randomizat, dublu orb care a fost creat pentru a compara un nou medicament de investigat codificat cu indicativul GS-0938 cu o combinație formată din sofosbuvirum + ribavirinum

Criterii de includere

- Pacienți naivi cu hepatită cronică cu VHC
- ARN-VHC \geq 50.000 UI/ml

Ținta primară = răspuns viral susținut la 12 săptămâni

Rezultate

- Au fost înrolați un număr de 235 pacienți – din care 73% au fost pacienți cu genotip 1
- SOF + RBV – 12 săptămâni – SVR12 10/19 – 53%
- SOF + RBV – 24 săptămâni – SVR12 9/19 – 47%



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

- SOF + RBV – 24 săptămâni ca retratament după non-responder cu medicamentul de investigat – 69/105 – 66%

In funcție de subgenotipul 1

Genotipul 1a

- SOF + RBV – 12 săptămâni – SVR12 8/15 – 53%
- SOF + RBV – 24 săptămâni – SVR12 7/15 – 47%
- SOF + RBV – 24 săptămâni ca retratament după non-responder cu medicamentul de investigat – 57/80 – 71%

Genotipul 1b

- SOF + RBV – 12 săptămâni – SVR12 2/4 – 50%
- SOF + RBV – 24 săptămâni – SVR12 2/4 – 50%
- SOF + RBV – 24 săptămâni ca retratament după non-responder cu medicamentul de investigat – 12/25 – 48%

2.3. IQWIG/GB-A

Institutul de Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) a evaluat sofosbuvirum in tratamentul hepatite cronice cu virus C dar rezultatele comitetului de experți germani care au avut de evaluat aceleași studii clinice ca și cei din Franța sau Marea Britanie sunt cel puțin contradictorii. Experții IQWIG au ajuns la concluzia ca sofosbuvirum în ciuda evidențelor prezentate in studiile clinice consideră ca nu aduce un beneficiu terapeutic suplimentar față de terapia standard in hepatita cronică cu VHC prezentă încă din 2011 în multe țări din Uniunea Europeană și anume Peginterferon + Ribavirină + Boceprevir/Telaprevir.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Sofosbuvirum este compensat în 15 țări ale Uniunii Europene.

4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Pentru realizarea analizei comparative a costurilor terapiilor, solicitantul nu a propus niciun comparator. Având în vedere ca în România terapia standard este dubla terapie formată din peginterferon și ribavirină, orice analiză comparativă a costurilor ar fi fost inutilă. România nu a adoptat standardul terapeutic existent încă din anul 2011 în multe țări ale Uniunii Europene format din tripla asociere peginterferon + ribavirină + beceprevirum/telaprevirum, așa ca nu putem lua în considerare pentru analiza costurilor nici această schemă terapeutică





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

Sofosbuvirum

Medicamentul Sovaldi 400mg este comercializat în cutie x 1 flacon x 28 comprimate filmate și are un preț cu amănuntul maximal cu TVA **73934.10** RON (2640,5 RON/comprimat).

Conform RCP-ului, doza recomandată de Sovaldi este de 1 comprimat pe zi.

Durata tratamentului cu Sovaldi pentru genotipul 1 al VHC este de 12 săptămâni sau 24 săptămâni.

Prin urmare, costul terapiei pentru 12 săptămâni este **221802** RON (2640,5 x7 x12), iar pentru 24 săptămâni este RON **443604** (2640,5 x7 x 12 x2).

Peginterferonum

Peginterferon alfa - 2a (PEGASYS 180 mcg/0,5ml - ROCHE REGISTRATION Ltd - MAREA BRITANIE) se comercializează în cutii cu o seringă pre-umplută x 0,5 ml soluție injectabilă care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 975,16 RON.

Peginterferonum alfa-2b (PEGINTRON 50mcg - MERCK SHARP & DOHME LIMITED - MAREA BRITANIE) este comercializat în cutii cu un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă + 1 fiolă solvent care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 358,21 RON.

Ribavirinum

Rebetol 200mg (MERCK SHARP & DOHME ROMANIA SRL - MAREA BRITANIE) este comercializat în cutii cu 140 capsule care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 1221,17 RON (prețul unei capsule este 8,72 RON).

Calculul costurilor dublei terapii (Pegasys + Rebetol)

- pacienții care prezintă **genotip 1 LVL (≤ 800000 UI/ml)** cu **RVR = răspuns viral rapid**, ARN-VHC nedetectabil în săptămâna 4 și ARN-VHC nedetectabil în săptămâna 24: 180 mcg peginterferonum alfa-2a + 1000 mg ribavirinum (pacienți care au o greutate < 75 kg) respectiv 1200 mg ribavirinum (≥ 75 kg); tratamentul va avea o durată de 24 respectiv 48 săptămâni,

Costul unui ciclu de tratament va fi: **30728,64** RON (975, 16 + 8,72 x 5/zi x 7 zile) x 24 săptămâni pentru pacienții cu o greutate < 75 kg, **64387,2** RON respectiv (975,16 + 8,72 x 6/zi x 7 zile) x 48 săptămâni (≥ 75 kg).

- pacienții care prezintă **genotip 1 HVL ($= > 800000$ UI/ml)** cu RVR sau **genotip 1 sau 4 fără RVR**: 180 mcg peginterferonum alfa-2a + 1000 mg ribavirinum (pacienți care au o greutate < 75 kg) respectiv 1200 mg ribavirinum (≥ 75 kg); tratamentul va avea o durată de 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

Costul unui ciclu de tratament va fi: **61457,28** RON (975, 16 + 8,72 x 5/zi x 7 zile) x 48 săptămâni pentru pacienții cu o greutate < 75 kg, **64387,2** RON respectiv (975,16 + 8,72 x 6/zi x 7 zile) x 48 săptămâni (≥75 kg).

Calculul costurilor dublei terapii (Pegintron + Rebetol)

- la pacienți cu o greutate 65-80 kg se vor administra 0,5 ml Pegintron în asociere cu 1000 mg ribavirinum,
- la pacienți cu o greutate 81-105 kg se vor administra 0,5 ml Pegintron în asociere cu 1200 mg ribavirinum.

Conform RCP-ului pentru medicamentul Pegintron, predictibilitatea răspunsului virologic susținut la pacienții infectați cu **genotipul 1** viral la care **nu s-au obținut valori nedetectabile** ale **ARN-VHC** sau au **prezentat răspuns virologic adecvat** la săptămâna 4 sau 12, este puțin probabil să apară un răspuns virologic susținut și trebuie evaluați pentru întreruperea tratamentului.

Genotip 1

- La pacienții care prezintă **valori nedetectabile ale ARN-VHC la săptămâna 12**, tratamentul trebuie continuat o perioadă de încă nouă luni (adică, în total 48 săptămâni);

Costul unui ciclu de tratament va fi: **31843,68** RON (358,21 + 8,72 x 5/zi x 7 zile) x 48 săptămâni pentru pacienții cu o greutate 65-80 kg, respectiv **34773,6** RON (358,21 + 8,72 x 6/zi x 7 zile) x 48 săptămâni (81-105 kg).

- Pacienții cu o scădere detectabilă dar ≥ 2 log a valorilor ARN-VHC comparativ cu valorile de bază, la săptămâna 12 de tratament, vor fi reevaluați la săptămâna 24 și, dacă ARN-VHC este nedetectabil, trebuie să continue tratamentul complet (adică un total de 48 de săptămâni). Totuși, dacă ARN-VHC este încă detectabil la săptămâna 24, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului;

Costul unui ciclu de tratament va fi: **15921,84** RON (358,21 + 8,72 x 5/zi x 7 zile) x 24 săptămâni pentru pacienții cu o greutate 65-80 kg, respectiv **17386,8** RON (358,21 + 8,72 x 6/zi x 7 zile) x 24 săptămâni (81-105 kg).

Costul unui ciclu de tratament va fi: **31843,68** RON (358,21 + 8,72 x 5/zi x 7 zile) x 48 săptămâni pentru pacienții cu o greutate 65-80 kg, respectiv **34773,6** RON (358,21 + 8,72 x 6/zi x 7 zile) x 48 săptămâni (81-105 kg).



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 subgrupul de pacienți infectați cu genotipul 1 și cu încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml), care devin ARN-VHC negativi la săptămâna 4 de tratament și rămân ARN-VHC negativi la 24 săptămâni, tratamentul poate fi întrerupt după aceste 24 săptămâni de tratament sau se poate continua pentru încă 24 săptămâni (adică, în total 48 săptămâni de tratament). Totuși, o durată totală de tratament de 24 săptămâni poate fi asociată cu un risc crescut de recădere față de un tratament cu durată de 48 săptămâni;

Costul unui ciclu de tratament va fi: **15921,84** RON ($358,21 + 8,72 \times 5/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 24 săptămâni pentru pacienții cu o greutate 65-80 kg, respectiv **17386,8** RON ($358,21 + 8,72 \times 6/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 24 săptămâni (81-105 kg).

Costul unui ciclu de tratament va fi: **31843,68** RON ($358,21 + 8,72 \times 5/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 48 săptămâni pentru pacienții cu o greutate 65-80 kg, respectiv **34773,6** RON ($358,21 + 8,72 \times 6/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 48 săptămâni (81-105 kg).

Genotipurile 2 și 3: Se recomandă ca toți pacienții să fie tratați cu terapie dublă timp de 24 săptămâni, cu excepția pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV, care trebuie să urmeze tratamentul, timp de 48 săptămâni.

Costul unui ciclu de tratament va fi: **15921,84** RON ($358,21 + 8,72 \times 5/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 24 săptămâni pentru pacienții cu o greutate 65-80 kg, respectiv **17386,8** RON ($358,21 + 8,72 \times 6/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 24 săptămâni (81-105 kg).

Costul unui ciclu de tratament va fi: **31843,68** RON ($358,21 + 8,72 \times 5/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 48 săptămâni pentru pacienții cu o greutate 65-80 kg, respectiv **34773,6** RON ($358,21 + 8,72 \times 6/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 48 săptămâni (81-105 kg).

Genotipul 4: În general, pacienții infectați cu genotipul 4 sunt considerați mai greu de tratat, iar datele clinice limitate (n=66) arată că aceștia ar fi compatibili cu aceeași durată a tratamentului cu terapie dublă ca și pentru genotipul 1.

Infecția concomitentă VHC/HIV

Terapie dublă: Durata tratamentului recomandată în cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV este de 48 de săptămâni cu terapie dublă, indiferent de genotip.





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

Costul unui ciclu de tratament va fi: **15921,84** RON ($358,21 + 8,72 \times 5/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 24 săptămâni pentru pacienții cu o greutate 65-80 kg, respectiv **17386,8** RON ($358,21 + 8,72 \times 6/\text{zi} \times 7 \text{ zile}$) x 24 săptămâni (81-105 kg).

Deoarece costurile unui ciclu terapeutic cu Sovaldi ajung la valori de sute de mii de lei iar cele ale dublei-terapii (standard of care peginterferon + ribavirinum) la zeci de mii de lei, putem concluziona că medicamentul cu DCI sofosbuvirum generează cheltuieli bugetare mai mari cu peste 5% față de comparatori.

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, DCI Sofosbuvirum 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.

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

6. CONCLUZII

În ghidul Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice privind „*Tratamentul Hepatitei C*” (publicat în aprilie 2014) hepatita virală C (HCV) este prezentată ca fiind una dintre principalele cauze ale patologiei cronice hepatice la nivel mondial. Impactul pe termen lung al infectării cu virus hepatic C variază de la schimbări hepatice minime până la fibroză extinsă și ciroză respectiv carcinom hepatocelular (HCC).

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 virologic susținut. Acesta este definit prin absența detectării ARV VHC după 12 sau 24 săptămâni de tratament antiviral. La pacienții fără ciroză răspunsul virologic 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



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

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 rata 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.

În prezent, numărul medicamentelor antivirale aprobate a crescut și sunt propuse multiple scheme terapeutice, individualizate în funcție de genotip. Astfel:

- A. pentru genotipul 1 pot fi utilizate 6 opțiuni terapeutice,
- B. pentru genotipul 2 există 2 scheme terapeutice,
- C. pentru genotipul 3 sunt recomandate 3 scheme terapeutice,
- D. pentru genotipul 4 există 6 scheme terapeutice,
- E. pentru genotipurile 5 sau 6, sunt recomandate 2 scheme terapeutice.

A. Pentru hepatita C genotipul 1 cele 6 scheme terapeutice sunt:

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).**

* În asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, daclatasvirul se recomandă a se administra timp de 24 de săptămâni, la pacienții cu VHC genotipul 1, subtipul b (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).

Modul de administrare al acestei terapii este următorul: daclatasvirul se administrează zilnic în doză de 60mg, peginterferon alfa se administrează săptămânal (conform dozelor menționate în RCP), iar ribavirina se administrează zilnic în funcție de greutatea corporală în doze de 1000mg sau 1200mg (conform RCP).

Daclatasvirul poate fi administrat timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, terapia urmând a fi continuată pentru încă 12 săptămâni la pacienții care nu ating un nivel al ARN-VHC < 25UI/ml în săptămâna a patra și nedetectabil în săptămâna 10. În cazul în care se obține un nivel al ARN-VHC < 25UI/ml în săptămâna a patra și nedetectabil în săptămâna 10, se recomandă doar administrarea bi-terapiei interferon+ribavirină (grad de recomandare B, nivel de evidență 2).

Pentru hepatita cronică cu virus C, genotipul 1, subtipul a, asocierea peginterferon alfa + ribavirină + daclatasvir nu este recomandată (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

Precizăm 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.

**** Modul de administrare al acestei scheme terapeutice este următorul: sofosbuvir (400mg/zi) + daclatasvir (60mg/zi), timp de 12 săptămâni. Acest regim terapeutic poate fi administrat pacienților naivi la tratament. Pentru pacienții pretratați sau pentru cei care au prezentat eșec terapeutic la tripla-terapie peginterferon alfa + ribavirină+telaprevir sau boceprevir, durata tratamentului este de 24 de săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).**

Rezultatele preliminare din studiile clinice nu au indicat existența unui beneficiu terapeutic adițional adus de asocierea ribavirinei la dubla terapie sofosbuvir (400mg/zi) cu daclatasvir (60mg/zi). Totuși această asociere poate fi luată în considerare în cazul pacienților la care există un răspuns slab la terapia antivirală și în special la pacienții diagnosticați cu ciroză sau la pacienții care nu au răspuns la terapiile anterioare (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).

B. Pentru hepatita C genotipul 2 cele 2 scheme terapeutice sunt:

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).

C. Pentru hepatita C genotipul 3 cele 3 scheme terapeutice sunt:

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).***

**Asocierea sofosbuvir (400mg/zi) cu daclatasvir (60mg/zi) se recomandă timp de 12 săptămâni pentru pacienții naivi la tratament și respectiv timp de 24 săptămâni pentru pacienții pretratați (grad de recomandare B, nivel de evidență 1). Asocierea ribavirinei la dubla terapie sofosbuvir + daclatasvir, nu aduce beneficiu terapeutic important, însă este recomandată pacienților care prezintă un răspuns slab la tratament antiviral, cu precădere pacienților cirofici sau celor care nu au răspuns la tratamentele anterioare antivirale (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).*

D. Pentru hepatita C genotipul 4 cele 6 scheme terapeutice sunt:





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. 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 + daclatasvirul, 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).**

* Modul de administrare al acestei terapii de 24 de săptămâni este următorul: daclatasvirul se administrează zilnic în doză de 60mg, peginterferon alfa se administrează săptămânal (conform dozelor menționate în RCP), iar ribavirina se administrează zilnic în funcție de greutatea corporală în doze de 1000mg sau 1200mg (conform RCP).

Daclatasvirul poate fi administrat timp de 12 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, terapia urmând a fi continuată pentru încă 12 săptămâni la pacienții care nu ating un nivel al ARN-VHC < 25UI/ml în săptămâna a patra și nedetectabil în săptămâna 10. În cazul în care se obține un nivel al ARN-VHC < 25UI/ml în săptămâna a patra și nedetectabil în săptămâna 10, se recomandă doar administrarea bi-terapii interferon+ribavirină (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).

**Schema terapeutică: sofosbuvir (400mg/zi) + daclatasvir (60mg/zi), timp de 12 săptămâni este recomandată pacienților naivi la tratament. Pentru pacienții pretratați, durata acestui tratament este de 24 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 2).

Rezultatele preliminare din studiile clinice nu au indicat existența unui beneficiu terapeutic adițional adus de asocierea ribavirinei la dubla terapie sofosbuvir (400mg/zi) cu daclatasvir (60mg/zi). Totuși tripla terapie poate fi luată în considerare în cazul pacienților la care există un răspuns slab la terapia antivirală și în special la pacienții diagnosticați cu ciroză sau la pacienții care nu au răspuns la terapiile anterioare (grad de recomandare B, nivel de evidență 2).

E. Pentru hepatita C genotipurile 5 și 6 cele 2 scheme terapeutice sunt:

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 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)



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

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. terapia antivirală fără interferon sau ribavirină trebuie luată în considerare la pacienții cu ciroză decompensată la care se recomandă un transplant hepatic (*grad de recomandare A, nivel de evidență 1*)
5. indicațiile tratamentului hepatitei virale C în cazul pacienților co-infecțați VHC/HIV sunt identice cu cele pentru pacienții infectați doar cu VHC (*grad de recomandare A, nivel de evidență 1*)
6. se aplică aceleași scheme terapeutice pentru hepatita virală C, pacienților co-infecțați VHC/HIV sau infectați doar cu VHC (*grad de recomandare A, nivel de evidență 1*)
7. pentru pacienții care prezintă eșec terapeutic cu o schemă de tratament care conține un singur agent cu acțiune directă, precum sofosbuvir, simeprevir, boceprevir sau telaprevir se recomandă terapia asociată sofosbuvir + daclatasvir (*grad de recomandare B, nivel de evidență 1*)

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 Sofosbuvirum **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. RECOMANDARI

Întrucât 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, ne-am axat mai mult pe studierea studiilor clinice care au inclus în cercetare pacienți cu genotip 1. Din analiza datelor din literatură singura problema ar fi numărul mic de pacienți investigați cu genotipul 1. Cele câteva sute de pacienți nu ne permit să tragem o concluzie pertinentă privind eficacitatea noilor molecule. Multe dintre studiile clinice luate în evaluare sunt studii de fază 2, a căror rezultate sunt foarte încurajatoare dar care au nevoie de trialuri clinice mari de confirmare. Un alt fapt mai îngrijorător pentru sofosbuvir este că nu există studii clinice efectuate pe pacienți cu genotipul 1 experimentați, fiind luați în criteriile eligibilitate doar pacienții naivi. Totodată nu avem date privind eficacitatea și siguranța sofosbuvirului la pacienții cu ciroză hepatică decompensată iar numărul pacienților cu ciroză compensată este mult prea mic pentru a ajunge la o concluzie pertinentă.

Având în vedere că există riscul de supraevaluare a efectului terapeutic precum și faptul că aceste date provin din studii clinice non-comparative, recomandăm elaborarea unui protocol terapeutic pentru pacienții cu hepatită cronică cu virus C înainte de încheierea contractelor cost-volum sau cost-volum-



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

rezultat pentru a controla cât mai bine atât răspunsul terapeutic cât și resursele financiare foarte mari necesare tratamentului acestei patologii. În acest sens este necesară și crearea unui registru național pentru pacienții cu hepatită cronică cu virus C fiind un element foarte important în monitorizarea acestor pacienți.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

