



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 SIMEPREVIRUM

INDICAȚIA

TRATAMENTUL HEPATITEI C CRONICE (HCC), în asociere cu alte medicamente

Data depunerii dosarului	20.04.2015
Număr dosar	1692

PUNCTAJ: 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

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: SIMEPREVIRUM
- 1.2. DC: OLYSIO
- 1.3 Cod ATC: J05AE14
- 1.4. Data eliberării APP: 27.06.2014 data publicării în Jurnalul Oficial al UE
- 1.5. Detinatorul de APP: Janssen-Cilag International NV - Belgia
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsulă gelatinoasă
Concentrația	150 mg
Calea de administrare	Administrare orală
Mărimea ambalajului	Folie tip blister din policlorură de vinil opacă-polietilenă-clorură de poliviniliden (PVC -PE-PVDC) /aluminu cu 28 capsule gelatinoase albe.

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	42633,65 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1522,63 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	150 mg	150 mg	150 mg	Tratament cronic





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

Pe site-ul Autorității de Sănătate din Franța a fost publicat raportul de evaluare tehnică (CT 13651/17.12.2014) pentru medicamentul cu DCI Simeprevirum.

OLYSIO (Simeprevir) este un medicament care, în asociere, cu peginterferonum alpha și ribavirinum sau sofosbuvirum poate fi considerat un tratament pentru majoritatea pacienților diagnosticați cu hepatita C, genotipul 1 sau 4, care prezintă sau nu manifestări extrahepatice.

Simeprevir este un inhibitor specific a genotipurilor 1a și 1b ale serin-proteazei NS3/4A a VHC, esențială pentru replicarea virală.

În literatura de specialitate sunt menționate 7 studii clinice care au inclus subiecți infectați cu HCV genotipul 1 (6 studii) și genotipul 4 (1 studiu). Pacienții au fost selectați după următoarele criterii:

- s-au dovedit naivi la tratament,
- au prezentat recăderi – niveluri ARN VHC detectabile în timpul monitorizării,
- au răspuns parțial la tratament – în săptămâna 12 au prezentat o reducere $\geq 2 \times \log_{10}$ a ARN VHC, comparativ cu rata inițială a ARN VHC, precum și ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului anterior cu PEG-interferon și ribavirină,
- nu au răspuns la tratament – în săptămâna 12, după ce au urmat o dublă terapie cu peginterferonum și ribavirinum, au prezentat o reducere $< 2 \times \log_{10}$ pentru ARN VHC.

În aceste studii, pacienții cu boală hepatică compensată (inclusiv ciroză) prezentau un scor ARN VHC ≥ 10000 UI/ml și o histopatologie hepatică compatibilă cu hepatita cronică C (CHC). Simeprevirum a fost administrat în doze de 150 mg o dată pe zi, oral, timp de 12 săptămâni. Doza de ribavirină a fost calculată în funcție de greutate 1 000/1200 mg zilnic, iar doza săptămânală de peginterferon a fost 180 mcg.

Durata tratamentului cu simeprevirum, interferon alfa pegilat și ribavirină (S+PR) a fost de 24 până la 48 săptămâni (12 săptămâni cu terapie triplă S+PR, urmate de 12 și 36 săptămâni terapie combinată PR) și monitorizarea pacienților până la 72 de săptămâni.

La pacienții netratați anterior sau care au recidivat după tratamentul anterior cu interferon pegilat și ribavirină, durata triplei terapii (simeprevir + PR) a urmărit, în studiile de fază III, răspunsul obținut. Durata totală a tratamentului a variat între 24 și 48 săptămâni în funcție de următoarele cazuri:

- *răspuns rapid* – scor ARN VHC < 25 UI/ml la 12 săptămâni cu oprirea tratamentului la 24 de săptămâni (S+PR timp de 12 săptămâni urmate de 12 săptămâni cu PR);



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 *răspuns tardiv* – pacienții care, după 12 săptămâni de terapie triplă S+PR, continuă tratamentul cu PR până la 48 de săptămâni.

Studiile clinice realizate au vizat pacienți diagnosticați cu VHC genotipurile 1 și 4:

- I. **Terapia triplă (simeprevirum + peginterferonum alfa și ribavirinum= „S+PR”)** – a fost analizată în 4 studii clinice de fază III în care au fost incluși pacienți diagnosticați cu HCV **genotipul 1** (QUEST-1 sau C208, QUEST-2 sau C216 -> în ambele au fost înscriși 785 pacienți - 48% prezentau infectare cu VHC genotip 1a, 51% 1b - **naivi la tratament**, versus placebo; PROMISE sau HPC 3007 -> pacienți care au **recidivat** în urma tratamentului cu **interferon**, comparativ cu placebo și studiul ATTAIN pentru pacienții care **nu au răspuns** sau au prezentat un **răspuns parțial** au primit fie telaprevirum, fie S+PR).

Tabel I. Răspunsul Virologic la 12 săptămâni, obținut în studiile clinice Quest 1, Quest 2 și PROMISE

Nr.crt	Denumirea studiului QUEST 785 pacienți PROMISE 393 pacienți	SVR 12 S+PR (%) 24-48 săpt.	Placebo +PR (%) 48 săpt.	SVR 24 S+PR (%) 24-48 săpt.	Placebo +PR (%) 48 săpt.	SVR 12 (%) S+PR/P + PR S= simeprevirum, PR = Peginterferonum + Ribavirinum, P = Placebo, EV- Eșec virologic R- Recăderi Altele – nu au atins SVR 12 dar nu au avut EV sau R
1.	QUEST 1/C208 Naivi la tratament Genotip 1 48% 1a, 51% 1b	79,5	50,0	79,5	49,2	EV: 20,5/50,8 din care în timpul tratam: 9,1/33,8 după ratament:11,4/16,9 recidive: 8,0/14,6
2.	QUEST 2/C216 Naivi la tratament Genotip 1 48% 1a, 51% 1b	81,3	50,0	80,5	50,0	EV: 19,8/50,0 din care în timpul tratam: 7,0/32,1 după ratament:12,8/17,9 recidive: 11,3/15,7
3.	PROMISE Recidivat după interferon 42% 1a, 58% 1b	79	37	-	-	S+PR – EV:3, R:19, fără SVR12: 2 Placebo + SR – EV: 27, R:48, fără SVR12: 4

În ambele studii QUEST, adăugarea de simeprevirum la terapia combinată a determinat o creștere cu aproximativ 30% a VRS12 comparativ cu terapia dublă (PR).



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

Procentele VRS12 au fost mai mari în studiul QUEST-2, la pacienții care au primit simeprevir în combinație cu PEG-IFN alfa-2a (88%) sau PEG-IFNa-2b (78%) și ribavirinum comparativ cu placebo în asociere cu PEG-IFN alfa-2a (62%) sau PEG-IFNa-2b (42%) și ribavirină.

Asocierea medicamentului simeprevirum dublei terapii cu peginterferon și ribavirină (studiul PROMISE) a determinat creșterea procentului VRS12 față de dubla terapie (PR) până la 44%.

Răspunsul virologic a fost mai mic la pacienții infectați cu VHC genotipul 1a NS3 care prezintă polimorfism Q80K anterior tratamentului (30% față de 47%) decât la cei cu genotip 1a fără polimorfism Q80K (27% față de 79%).

Tabel II. Studiul ATTAIN, analiza intermediară

Denumirea studiului	SVR 12 S +PR (%) 379 pacienți	SVR 12 T+PR (%) 384 pacienți
ATTAIN Răspuns parțial sau nul 1034 pacienți: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 763 (ITT) au primit cel puțin o doză din tratament - 379 S+PR - 384 T+PR ▪ 721 (PP) fără deviații majore de la protocol - 359 S+PR - 362 T+PR 	53,6	54,7
		<u>Conform răspunsului anterior:</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Parțial: 69,7 68,5 ✓ cu ciroză: 55,6 51,9 ✓ fără ciroză: 72,9 72,3 ➤ Nul: 43,6 42,6 ✓ cu ciroză: 24,6 31,3 ✓ fără ciroză: 50,3 50,0 <u>Conform scor METAVIR</u> F0-F2: 61,3 59,8 F3: 53,1 50,5 F4: 35,1 37,3 <u>Conform sub-genotipului</u> G1a: 40,2 38,4 <ul style="list-style-type: none"> ➤ prezintă mutație Q80K: 27 25,9 ➤ fără mutație Q80K: 43,5 39,8 G1b: 63,7 66,8
		<u>Conform genotipului IL28B</u> CC: 9/15 12/18 CT: 54,5 57 TT: 48,1 49,6

Studiul ATTAIN a urmărit să demonstreze că simeprevirum nu este inferior telaprevirului (inhibitor de protează de primă generație) în asociere cu peginterferonum și ribavirinum. S-a administrat tripla terapie simeprevirum/telaprevirum + Pegasys + ribavirinum versus placebo timp de 12 săptămâni urmată de 36 săptămâni cu asocierea Pegasys + ribavirinum (tratamentul total a avut 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

Din cei 763 pacienți 57% prezentau VHC genotipul 1b. Acești subiecți au răspuns nul (62%) respectiv parțial (38%); 17% au avut ciroză (METAVIR F4), 28% scor METAVIR F3, 27% METAVIR F2 și 28% F0-F1. Majoritatea pacienților (91%) nu au prezentat Q80K mutație, 5% au avut genotip IL28B CC, 65% genotipul IL28B CT și 31% genotip IL28B TT.

Răspunsul virologic susținut (VRS12) a fost 54,0% (194/359) în grupul simeprevir + PR versus 56,1% (203/362) în grupul telaprevir + PR ceea ce înseamnă o diferență -1.5% (95% CI [-8.3%, 5,3%]) între cele două grupuri, care corespunde criteriilor predefinite non-inferioritate (limită inferioară a ÎI 95% din diferență> - 12%). Acest rezultat a fost confirmat în analiză, de valoarea VRS12: 53,6% (203/379), comparativ cu 54,7% (210/384) (diferență 1,1% [-7.8%, 5, 5%]). Nu a fost demonstrată superioritatea terapiei triple cu simeprevir + PR comparativ cu telaprevir + PR.

În grupul pacienților care au primit simprevirum, SRV12 a fost mai mic la cei cu genotip 1a și polimorfism Q80K (66 pacienți, număr prea mic pentru a se putea evalua impactul polimorfismului asupra eficacității simeprevirului și a telaprevirului) comparativ cu subiecții care nu prezentau polimorfism Q80K.

- II. **Terapia fără interferon** (simeprevirum + sofosbuvirum ± ribavirinum) a fost analizată printr-un un studiu clinic de fază II, intitulat COSMOS sau HPC2002, care s-a adresat pacienților cu VHC **genotipul 1** și scor METAVIR de fibroză F0-F2, non-respondenților la un tratament anterior și celor diagnosticați cu o patologie hepatică compensată (scor METAVIR de fibroză F3-F4), naivi la tratament sau celor care au prezentat un răspuns nul.

S-a dovedit că tratamentele administrate anterior și/sau utilizarea ribavirinei nu reprezintă factori cu influență majoră asupra rezultatelor obținute din acest 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

Tabel III. Studiul COSMOS –SVR 12, durata tratamentului 12 sau 24 săptămâni

Denumirea studiului	SMV+SOF+RVB 24 săptămâni	SMV + SOF 24 săptămâni	SMV+SOF+RVB 12 săptămâni	SMV + SOF 12 săptămâni
<p>COSMOS (SMV+SOF+RVB)</p> <p>Grup 1: 80 pacienți</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ nu au răspuns la dubla terapie: peginterferonum și RVB, ➤ scor METAVIR F0-2 ➤ 98% prezintă ARNVHC > 80000 UI/ml ➤ 41% F0, F1; 59% scor F2 ➤ 78% VHC 1a, 22% VHC 1b, ➤ Polimorfism Q80K: 39% din total populație și 50% dintre pacienții cu VHC 1a, <p>Prezintă genotip</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ IL28B CC: 6% ➤ IL28B CT: 70% ➤ IL28B TT: 24% <p>Grup 2: 87 pacienți</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ naivi sau fără răspuns după dubla terapie: peginterferonum și RVB ➤ scor METAVIR F3-F4 ➤ 84% prezintă ARNVHC > 80000 UI/ml ➤ 53% F3, F1; 47% scor F4 ➤ 78% VHC 1a, 22% VHC 1b, ➤ Polimorfism Q80K: 31% din total populație și 40% dintre pacienții cu VHC 1a, <p>Prezintă genotip</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ IL28B CC: 21% ➤ IL28B CT: 56% ➤ IL28B TT: 23% 	<p>Grup 1 SVR 12: 19/24</p> <p>Grup 2 SVR 12: 28/30</p>	<p>14/15</p> <p>16/16</p>	<p>26/27</p> <p>25/27</p>	<p>13/14</p> <p>13/14</p>
	<p>SVR 12 total după 12 săptămâni de tratament: 94%</p> <ul style="list-style-type: none"> - grup 1: 95% - grup 2: 93% <p>Remisie: 4 % (6 pacienți din care 4 cu genotip VHC 1a și polimorfism Q80K și doi fără acest polimorfism)</p>			



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

- III. Tripla terapie cu **simeprevirum + peginterferonum alfa + ribavirinum**, în cazul **prezenței co-infecției cu viursul HIV** – a fost analizată într-un studiu clinic de fază III (C212), non-comparativ, pentru pacienții (VHC **genotipul 1**) naivi la tratament, care au răspuns parțial sau au prezentat recidive.

Tabel IV. Studiul C 212 – infecție asociată HCV genotip 1 + HIV – SVR 12

Denumirea studiului	SVR 12 (%) Naivi la tratament	SVR 12 (%) Remisivi	SVR 12 (%) Respondenți parțial	SVR 12 (%) Răspuns nul
C 212	SVR 12: 79%	13/15	7/10	16/28
106 pacienți:	Eșec: 9%	0/15	2/10	11/28
F0, F1 sau F2 – 68%	Recăderi: 10%	2/15	0/10	2/17
F3 – 19%	Nu au prezentat SVR 12: 2%	0/15	1/10	0/28
F4 – 13%				
GTP 1a- 82%				
GTP 1b – 17%				
Polimorf. Q80K : 28%				
➤ GTP 1a: 34%				
Genotip IL28B CC: 27%				
Genotip IL28B CT: 56%				
Genotip IL28B TT: 17%				
Naivi la tratam. 50%				
În remisie: 14%				
Răspuns parțial: 9%				
Răspuns nul: 26%				
		Scorul fibrozei		
	F0-2: 24/27	7/9	1/2	4/7
	F3-4: 4/7	2/2	2/3	6/10
	F4: 2/2	1/1	1/1	3/5
		Genotipul IL28B		
	CC: 15/15	7/7	1/1	4/5
	CT: 19/27	6/6	5/7	10/19
	TT: 8/10	0/2	1/2	2/4

Pacienții care nu au răspuns la tratamentul anterior (au prezentat răspuns nul sau parțial) și toți pacienții cu ciroză (cu scor METAVIR F4) au primit timp de 12 săptămâni tratament cu simeprevirum + peginterferon + ribavirinum și 36 săptămâni terapie dublă cu peginterferon alfa-2a și ribavirinum.

S-a constatat că 89% dintre pacienții non cirofici, naivi sau remisivi la tratament, au fost eligibili pentru 24 de săptămâni cu simeprevirum (HCV ARN <25 UI/ml detectabil sau nedetectabil în săptămâna 4 și nedetectabil în săptămâna 12) și au obținut un răspuns virologic de 87%.



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

- IV. Schema terapeutică: **simeprevirum + peginterferonum alfa + ribavirinum** pentru pacienții diagnosticați cu **VHC genotip 4** a fost utilizată în studiul clinic de fază III denumit RESTORE (HPC 3011). Acest studiu a non-comparativ a cuprins pacienți naivi la tratament, care au răspuns parțial sau au prezentat recidive.

Tabel V. Studiul RESTORE –SVR 12

Denumirea studiului	SVR 12 (%) Naivi la tratament 35 pacienți	SVR 12 (%) Remisivi 22 pacienți	SVR 12 (%) Răspuns parțial 10 pacienți	SVR 12 (%) Răspuns nul 40 pacienți
RESTORE (S+PR) 107 pacienți 60% aveau VHC > 800 000 UI/mL F0, F1 sau F2 – 57% F3 – 14% F4 – 29% GTP 4a- 42% GTP 4d – 24% Polimorf. Q80K : Nu Genotip IL28B CC: 8% Genotip IL28B CT: 58% Genotip IL28B TT: 35% Naivi la tratam. 33% În remisie: 21% Răspuns parțial: 9% Răspuns nul: 37%	SVR 12: 82,9% Eșec: 8,6% Remisii: 11,4%	19/22 2/22 1/22	6/10 2/10 2/10	40% 45% 32,5%
		SVR 12 total: 65,4% Eșec: 23,4% Remisie: 18,7%		

89,5% dintre pacienții naivi sau remisivi la tratamentul anterior au obținut un scor VRS12 de 94%. În urma studiului se recomandă, pentru toți pacienții care prezintă HCV genotip 4, naivi sau remisivi la o terapie precedentă, un tratament de 24 săptămâni din care primele 12 cu simeprevirum, peginterferon și ribavirinum iar ultimele 12, numai cu peginterferon și ribavirinum.

Simeprevirum este considerat de autoritățile franceze medicație de primă intenție, administrat în asociere cu alte tratamente antivirale la pacienții cu genotip 1 și 4 și are un raport beneficiu/risc important.

Având în vedere argumentele prezentate, Comisia de Transparență a considerat că medicamentul cu DCI Simeprevirum aduce un beneficiu terapeutic **important** dacă este administrat în asociere cu alte medicamente la pacienții adulți diagnosticați cu hepatită C cronică (HCC) și recomandă includerea pe lista medicamentelor compensate în procent de 65%.



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

2.3. NICE

Medicamentul cu DCI Simeprevirum a fost evaluat de Grupul de Experti din cadrul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale (TA 331/Februarie 2015).

În vederea evaluării medicamentului cu DCI simeprevirum utilizat pentru pacienții diagnosticați cu HCV genotip 1 și 4, au fost prezentate 9 studii clinice dintre care 3 aveau un singur braț (RESTORE, C212 și COSMOS).

Tripla terapie simeprevirum + peginterferonum alfa + ribavirinum a fost analizată în 6 studii clinice la pacienți care prezentau HCV genotipul 1. Dintre acestea, 4 au fost studii randomizate, controlate, de fază III, QUEST-1, QUEST-2, PROMISE și ATTAIN.

Au mai fost prezentate 2 studii de fază 2b PILLAR și ASPIRE.

S-a propus o clasificare a studiilor clinice în funcție de genotip, istoricul terapiei, co-infecțarea cu virusul HIV și administrarea de interferon:

- ✚ genotip 1 HCV, pacienți naivi la tratament: QUEST-1 (n=394), QUEST-2 (n=391), PILLAR (n=154);
- ✚ genotip 1 HCV subiecți care au primit anterior un tratament: PROMISE (n=393), ATTAIN (n=304), ASPIRE (n=132);
- ✚ genotip 4 HCV, pacienți naivi/care au primit un tratament anterior: RESTORE (single arm, n=107);
- ✚ genotip 1 HCV, subiecți naivi/care au primit un tratament anterior dar prezintă co-infecțare cu virusul HIV: C212 (un singur braț, n=106);
- ✚ genotip 1 HCV, naivi la tratament/pacienți care au primit un tratament anterior/pacienți care nu au răspuns la terapia primită, schema fără interferon: COSMOS (single arm, n=167).

Obiectivul principal urmărit a fost răspunsul virologic susținut la 12 respectiv 24 săptămâni după finalizarea tratamentului.

Datele obținute au arătat că răspunsul virologic a fost mai mare la pacienții tratați cu simeprevirum, peginterferonum alfa și ribavirinum comparative cu brațul care a primit placebo, peginterferon alfa și ribavirinum.

Tripla terapie cu simeprevirum nu a fost considerată inferioară celei cu telaprevirum.

Rezultatele studiilor referitoare la subtipul genotipului IL28b, prezența cirozei și scorul METAVIR au fost considerate comparabile.

Producătorul a prezentat date comparative pentru două scheme mixte de tratament pentru a determina eficacitatea asocierii: simeprevirum, peginterferonum și ribavirinum față de alte tratamente disponibile (terapia dublă cu peginterferon și ribavirina sau tripla terapie cu telaprevir sau boceprevir), care se pot administra persoanelor diagnosticate cu hepatita cronică tip C, genotip 1.

Pentru VHC genotipul 4, a fost comparată terapia triplă cu simeprevirum cu cea dublă care include peginterferonum și ribavirinum.





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 două studii s-au analizat terapia dublă cu peginterferonum și ribavirinum față de tripla asociere cu telaprevirum sau boceprevirum cu peginterferonum și ribavirinum. Dintre acestea, în primul studiu au fost incluși pacienți naivi la tratament, în timp ce al doilea studiu cuprinde subiecți care au primit anterior un tratament.

Producătorul a prezentat 8 studii dintre care 3 trialuri clinice cu simeprevirum (QUEST-1, QUEST-2 și PILLAR). Pacienții selectați pentru aceste 3 studii nu prezentau polimorfism Q80K. Ca medicamente comparatoare s-au folosit telaprevirum (în asociere cu peginterferonum alfa și ribavirinum timp de 12 săptămâni), boceprevirum (24 săptămâni în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, urmat de 24-48 săptămâni cu peginterferonum alfa și ribavirinum); **simeprevirum** (timp de 12 săptămâni în tripla terapie, și ulterior peginterferonum alfa și ribavirinum pentru 24-48 săptămâni) respectiv placebo (în asociere cu peginterferonum alfa și ribavirinum timp de 48 săptămâni).

Obiectivul principal în studiul PILLAR, ca de altfel și în studiile cu boceprevirum și telaprevirum, a fost obținerea unui răspuns virologic susținut după 24 de săptămâni de tratament. În studiile QUEST s-a urmărit răspunsul virologic după 12 săptămâni de tratament.

În toate studiile pentru HCV genotipul 1a valoarea mediană a fost 53% respectiv 41,5% pentru HCV genotipul 1b. Datele obținute au indicat că majoritatea subiecților (mediana 82%) au prezentat un scor METAVIR variabil cuprins între F0 (fără fibroză) și F2 (fibroză portală), F3 fără ciroză (valoare mediană 14%) și F4 (valoarea mediană 7%).

Rezultatele obținute în eșantionul pacienților cu genotip 1 HCV, naivi la tratament au arătat că cei care au primit tripla terapie cu simeprevirum au șanse mai mari să prezinte răspuns virologic susținut comparativ cu cei care au primit numai peginterferonum și ribavirinum.

Referitor la pacienții cu genotip HCV 1, au fost prezentate rezultatele obținute din 7 studii clinice, dintre care 3 cu simeprevirum (ASPIRE, PROMISE și ATTAIN). Schemele terapeutice au cuprins:

- telaprevirum 12 săptămâni urmat de peginterferonum și ribavirinum 24-48 săptămâni,
- boceprevirum 32 săptămâni plus peginterferonum alfa și ribavirinum 36-48 săptămâni,
- boceprevirum 44 săptămâni plus peginterferonum alfa și ribavirinum timp de 48 săptămâni,
- simeprevirum timp de 12 săptămâni plus peginterferonum alfa și ribavirinum timp de 24-48 săptămâni sau chiar 48 săptămâni,
- placebo (timp de 48 săptămâni în asociere cu peginterferonum alfa și ribavirinum).

Obiectivul principal în studiul ASPIRE a fost obținerea unui răspuns virologic după 24 săptămâni de tratament, iar în trialurile PROMISE și ATTAIN, răspunsul virologic după 12 săptămâni de tratament.

Majoritatea subiecților au prezentat un scor METAVIR cuprins între F0 și F2 (cu o valoare mediană 64,1%), F3 (mediana 22%) și F4 (18,7%). În studiile cu boceprevirum nu au fost incluși pacienți care nu au răspuns la tratamentul anterior.





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 obținute în tratamentul combinat –au arătat că subiecții care au primit simeprevirum în asociere cu peginterferonum și ribavirinum au o mai mare probabilitate de obținere a unui răspuns virologic susținut comparativ cu cei randomizați care au primit numai peginterferonum alfa și ribavirinum.

Pacienților diagnosticați cu hepatită cronică tip C genotip 1 li se recomandă (conform ghidului) tratament cu boceprevir, peginterferon alfa și ribavirină sau telaprevir, peginterferon alfa și ribavirină.

Pentru persoanele infectate cu virus hepatic C genotip 4, principalele opțiuni de tratament sunt asocierea peginterferon alfa și ribavirină sau monitorizarea bolii fără a fi administrat un tratament.

Experții evaluatori au considerat că un tratament pe bază de interferon este recomandat în hepatita cronică cu virus C.

Comparativ cu telaprevirum și boceprevirum pacienții tolerează mai bine simeprevirum și consideră că acesta este mai ușor de administrat (o capsulă gelatinoasă pe zi timp de 12 cel mult 24 săptămâni). Terapia asociată cu simeprevirum, peginterferon alfa și ribavirinum poate fi începută în același timp cu cea care utilizează boceprevirum sau telaprevirum, peginterferon alfa și ribavirinum la pacienții diagnosticați cu virus hepatic C.

În finalul raportului se recomandă utilizarea medicamentului cu DCI Simeprevirum în asociere cu peginterferon alfa și ribavirinum ca alternativă terapeutică pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C, genotip 1 și 4.

2.3. SMC (NHS)

Conform concluziilor raportului 988/14 (publicat în octombrie 2014), medicamentul simeprevir a fost acceptat spre a fi **utilizat fără restricții** de NHS Scotland în combinație cu alte medicamente pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu hepatită C cronică.

Consortiul Scoțian al Medicamentului recomandă utilizarea medicamentului cu DCI Simeprevirum în doze de 150 mg o dată pe zi, în timpul mesei, timp de 12 săptămâni. Nu este indicat folosirea medicamentului în monoterapie.

Pentru pacienții naivi la tratament sau care au prezentat recidive, durata terapiei cu peginterferon alfa și ribavirinum este 24 săptămâni, iar în cazul pacienților care nu au răspuns la tratament (deloc sau au răspuns numai parțial), 48 săptămâni.

Atunci când se analizează tratamentul combinat simeprevir, peginterferon alfa și ribavirinum la pacienții diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C (VHC) genotip 1a, se impune testarea pentru prezența virusului cu polimorfismul NS3 Q80K anterior începerii terapiei.

La pacienții cu VHC genotip 1 sau 4 care nu tolerează sau nu sunt eligibili pentru a urma terapia cu interferon și au nevoie urgentă de tratament, Simeprevirum poate fi administrat în asociere cu Sofosbuvirum



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

2.4. IQWIG/GB-A

Medicamentul simeprevir prezintă raport de evaluare tehnică (A 14-18 publicat în luna septembrie 2014) eliberat de autoritățile competente din Germania.

Conform acestui raport, Comitetul Federal a solicitat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate să evalueze beneficiile prezentate de medicamentul cu DCI simeprevirum administrat pacienților diagnosticați cu hepatită cronică tip C.

Tablel VI Obiective de cercetare analizate în studii clinice

Nr. crt.	Obiectiv de cercetare	Diagnostic pacienți	Studii	Caracteristici	Obiectiv principal
1	Genotip 1, naivi la tratament	Ciroză hepatică Cu/fără ciroză	PILLAR QUEST 1 QUEST 2	Studii dublu-orb, finalizate SIM + PEG + RBV	S-a observat o reducere a tratamentului de la 48 la 24 săptămâni
2	Genotip 1 prezintă remisie	Cu/fără ciroză	PROMISE	Studiu dublu-orb Pacienți care inițial au prezentat ARN VHC nedetectabil după ≥ 24 săptămâni de tratament cu interferon, după care ARN VHC a fost detectat în intervalul de un an de la finalizarea terapiei cu interferon	Perioada de observație a fost de 72 săptămâni
3	Genotip 1 cu răspuns parțial sau nul	Pacienți adulți care prezintă genotip 1 VHC	ATTAIN	Studiu dublu-orb, pacienți care nu au prezentat răspuns ARN HCV $<2\log_{10}$ IU/ML, după 12 săptămâni (de exemplu la cel puțin un ciclu de peginterferon alfa-2a/2b) în asociere cu ribavirinum timp de cel puțin 12 săptămâni (pentru cei care nu au prezentat răspuns) respectiv 20 de săptămâni (subiecții care au răspuns parțial, au avut un scor ARN -HCV $\geq 2 \log_{10}$ IU/ML după 12 săptămâni de tratament).	SVR 12
4	Genotip 1 coinfectie cu HIV	-	-	Nu au fost prezentate studii care să susțină beneficiul adus de terapia asociată simeprevirum + peginterferonum+ribavirinum față de dubla terapie cu peginterferonum și ribavirinum	SVR 12
5	Genotip 4	-	-	Nu au fost depuse studii care să permită evaluarea	SVR 12

Conform schemei terapeutice propuse de Comitetul Federal, pentru pacienții naivi la tratament comparatorul potrivit este asocierea telaprevirum, peginterferonum alfa și ribavirinum în timp ce pentru toate celelalte grupuri de subiecți se recomandă dubla terapie cu peginterferonum și ribavirinum.



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

Au fost analizate următoarele 5 situații care privesc pacienții:

- naivi la tratament, care prezintă HCV genotip 1 (studiile PILLAR, QUEST 1 și 2),
- remisivi cu HCV genotip 1,
- HCV genotip 1, fără răspuns la tratamentul anterior (sunt incluși subiecții care au prezentat răspuns parțial sau cei care nu au răspuns la terapia administrată),
- Infecție VHC genotip 1 + HIV,
- Infecțați cu HCV genotipul 4.

Concluziile raportului de evaluare privesc următoarele aspecte:

- nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru pacienții infectați cu HCV genotip 1, naivi la tratament;
- beneficiul terapeutic nu a putut fi cuantificat pentru pacienții care au prezentat remisie după un tratament anterior;
- pentru pacienții diagnosticați cu VHC genotip 1 care au răspuns parțial sau nu au răspuns la terapie, tripla terapie cu boceprevir/telaprevir sau un inhibitor de protează în asociere cu peginterferon sau ribavirinum aduce un beneficiu terapeutic considerat important de autoritățile franceze;
- beneficiul terapeutic al bi-terapiei cu peginterferonum și ribavirinum nu a fost demonstrat pentru infectarea simultană cu virusul HIV, respectiv pentru pacienții care prezintă infectare cu HCV genotip 4.

În luna noiembrie 2014 a fost publicată, de Comitetul Federal (GBA), rezoluția pentru medicamentul cu DCI simepreirum. Conform raportului, Olysio este indicat, în asociere cu alte medicamente, pentru a fi utilizat de pacienții diagnosticați cu hepatită cronică C.

Conform raportului, administrarea simeprevirului în asociere cu peginterferon și ribavirinum prezintă un beneficiu adițional comparativ cu dubla-terapie cu peginterferonum și ribavirinum la pacienții cu genotip 1 naivi la tratament, la cei remisivi sau care nu au răspuns la tratament. Beneficiul terapeutic pentru pacienții diagnosticați cu HCV genotip 4 nu a fost demonstrat.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 8 țări ale Uniunii Europene.

4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform prevederilor ghidului Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice privind „Tratamentul Hepatitei C” (publicat în aprilie 2014) hepatita virală C (HCV) este 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).



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

Se estimează că, la nivel mondial, aproximativ 160 milioane de persoane prezintă hepatită C cronică.

Opțiunile terapeutice privind medicamentul cu DCI simeprevirum, utile în managementul hepatitei cronice cu virus C sunt următoarele:

- asocierile simeprevirum + sofosbuvirum ± ribavirinum, respectiv sofosbuvirum + daclatavirum ± ribavirinum sunt considerate cele mai potrivite combinații pentru schemele terapeutice fără interferon;
- pacienții care prezintă HCV genotip 1 pot fi tratați cu peginterferonum (administrat săptămânal) + ribavirinum (zilnic în funcție de greutatea subiectului < 75 kg ->1000 mg, > 75 kg ->1200 mg) și simeprevirum (150 mg/zi) – nivel de evidență A1; asocierea nu este recomandată pentru subiecții care prezintă și polimorfism Q80K (nivel de evidență A2);
- se recomandă administrarea simeprevirum în asociere cu peginterferonum și ribavirinum pentru o perioadă de 12 săptămâni, urmată de dubla terapie cu peginterferonum și ribavirinum timp de încă 12 săptămâni, pentru pacienții care au prezentat remisie a bolii și/sau ciroză hepatică respectiv pentru 36 săptămâni în cazul subiecților care au răspuns parțial sau nul (recomandare B1);
- pacienții diagnosticați cu HCV genotip 4 se recomandă a fi tratați cu peginterferonum, ribavirinum și simeprevirum (recomandare B1);
- în cazul pacienților tratați cu peginterferonum, ribavirinum și simeprevirum (timp de 12 respectiv 12->36 săptămâni cu dubla terapie peginterferon alfa și ribavirină) se recomandă determinarea ARN HCV în săptămânile 4, 12, 24 (pentru pacienții naivi sau recidivanți la tratament) respectiv 48, adică finalul tratamentului pentru subiecții cu răspuns parțial sau nul;
- în cazul unei scheme terapeutice fără interferon se recomandă administrarea de sofosbuvir în asociere cu simeprevir cu sau fără ribavirină timp de 12 săptămâni sau sofosbuvirum + daclatasvirum ± ribavirinum (12/ 24 săptămâni) respectiv sofosbuvirum + ribavirinum 12/24 săptămâni; valorile ARN VHC vor fi măsurate în săptămânile 2 (verificarea aderenței la tratament), 4, 12 și 24 (recomandare A2).

Solicitantul a propus următoarele medicamente drept comparatori pentru analiza costurilor în hepatita C cronică:

1. Biterapia cu Peginterferonum și Ribavirinum
2. Sofosbuvir
3. Telaprevirum.

Sofosbuvirum și telaprevirum nu se regăsesc în Lista cuprinzând 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, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe



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

de boli în regim de compensare 100% din prețului de referință”, G 4 ”Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D”.

Sofosbuvirum și telaprevirum **nu respectă** prevederile OMS 861/2014 privind alegerea comparatorului.

Peginterferon și Ribavirinum se regăsesc în Lista cuprinzând 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, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețului de referință”, G 4 ”Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D”.

Peginterferonum și Ribavirinum **respectă** prevederile OMS 861/2014 privind alegerea comparatorului.

Am comparat costurile unui ciclu de tratament cu dubla terapie peginterferonum și ribavirinum pentru medicamentele care au cel mai mic respectiv cel mai mare preț în Catalogul Național al Prețurilor Medicamentelor de Uz Uman eliberate cu prescripție medicală (CANAMED 2015).

Peginterferonum

- **Peginterferon alfa - 2a (PEGASYS 180 mcg/0,5ml - ROCHE REGISTRATION Ltd - MAREA BRITANIE)** este condiționat 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 condiționat 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 condiționat în cutii cu 140 capsule care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 1221,17 RON (prețul unei capsule este 8,72 RON).

- **Copegus 200 mg (ROCHE ROMÂNIA SRL - ROMÂNIA)** este condiționat în cutii cu un flacon x 168 comprimate filmate care au un preț maximal cu TVA 2661,10 RON (15,84 RON/comprimit).

Costul unui ciclu de 12 săptămâni de tratament cu simeprevirum este **127 900, 92 RON** (1522,63 x 7 zile x 12 săptămân) iar 24 săptămâni de tratament, **255 801,84 RON** (1522,63 x 7 x 24).

Dubla terapie peginterferon + ribavirinum, administrată timp de 12 săptămâni are un cost care poate varia între **minimum 33752,04 RON** (dacă se folosesc medicamentele cu cel mai mic preț Intron și Rebetol



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

100 mg -> $(358,21 + 8,72 \times 5) \times 7 \text{ zile} \times 12 \text{ săptămâni}$) și **maximum 89896,8 RON** (Pegasys și Copegus 1200 mg -> $(975,16 + 15,84 \times 6) \times 7 \times 12 \text{ săptămâni}$).

Dubla terapie peginterferon + ribavirinum, administrată timp de 24 săptămâni are un cost care poate varia între **minimum 67504,08 RON** (dacă se folosesc medicamentele cu cel mai mic preț Intron și Rebetol 100 mg -> $(358,21 + 8,72 \times 5) \times 7 \text{ zile} \times 24 \text{ săptămâni}$) și **maximum 179 793,6 RON** (Pegasys și Copegus 1200 mg -> $(975,16 + 15,84 \times 6) \times 7 \times 24 \text{ săptămâni}$).

Costul unui ciclu de 12/24 săptămâni de tratament cu medicamentul Olysio este cu 74% respectiv 30% mai mare comparativ cu dubla terapie peginterferonum + ribavirinum.

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 Simeprevirum 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

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 Simeprevirum **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



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

studiilor clinice care au inclus in 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 sa tragem o concluzie pertinentă privind eficacitatea noilor molecule.

Având în vedere că există riscul de supraevaluare a efectului terapeutic, recomandăm elaborarea unui protocol terapeutic pentru pacienții cu hepatită cronică cu virus C înainte de încheierea contractelor cost-volum sau cost-volum-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 in monitorizarea acestor pacienți.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu

