



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM

INDICAȚIE: tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la pacienți cu vârsta de 3 ani și peste

Data depunerii dosarului

13.11.2023

Numărul dosarului

35499

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: COMBINATII (SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM)
1.2. DC: Epclusa 400mg/100mg
1.3 Cod ATC: J05AP55
1.4 Data eliberării APP: 06/07/2016
1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences Ireland UC-Irlanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului: *Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrație	400 mg Sofosbuvirum /100mg Velpatasvirum
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon cu 28 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023, pentru Epclusa:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	40 882,89 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1 460,10 lei

- 1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Epclusa ⁽¹⁾

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Epclusa este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la pacienți cu vârsta de 3 ani și peste	Doza recomandată de Epclusa la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste este bazată pe greutatea corporală, după cum se detaliază în Tabelul 1	N A

Tabelul nr. 1: Tratamentul recomandat și durata pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și și peste

Greutate corporală (kg)	Dozele de comprimate Epclusa	Doza zilnică de sofosbuvir/velpatasvir	Schema de tratament recomandată
≥ 30	un comprimat de 400 mg/100 mg o dată pe zi sau două comprimate de 200 mg/50 mg de două ori pe zi	400 mg/100 mg o dată pe zi	Epclusa timp de 12 săptămâni
17 până la < 30	un comprimat de 200 mg/50 mg o dată pe zi	200 mg/50 mg o dată pe zi	



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Eplusa la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și 1,73 m²) și cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă. Eplusa poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Eplusa la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasele A, B sau C conform clasificării CPT). Siguranța și eficacitatea Eplusa au fost evaluate la pacienți cu ciroză hepatică clasa B conform clasificării CPT, dar nu și la pacienți cu ciroză hepatică clasa C conform clasificării CPT.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eplusa la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI COMBINAȚII (SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM) este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, în **G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D, poziția 16, și G7 Ciroza hepatică, poziția 20** notat cu semnul „**1β”, adnotare corespunzătoare medicamentelor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și se efectuează în baza contractelor cost-volum-rezultat încheiate⁽²⁾.

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, actualizat, se regăsește *Protocolul terapeutic corespunzător poziției 9 cod (J05AP): DCI SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM*⁽³⁾.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

DCI: Sofosbuvirum+ Ledipasvirum (Harvoni)

DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Eplusa)

DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)



I. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO - F3)

1. Criterii de includere

a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3

b) Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentați) cu peg-interferon + Ribavirină - cu fibroză F0, F1 și F2, F3

c) Pacienți cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase).

d) Pacienți cu coinfecție VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

e) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.

f) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*) sau

- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau

- Fibromax sau

- PBH

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absența fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

*) (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode)

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție a laboratorului ≥ 10 UI/ml sau ≥ 12 UI/ml sau ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC (se ia în considerare și o determinare anterioară (maxim 12 luni)

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice (ALT, AST)

e) Hemograma

f) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);



g) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)

h) genotiparea (opțională) - poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată

i) ecografie abdominală

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Comorbiditățile extra-hepatice severe care implică o durată de viață limitată

b) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Eplusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. **Harvoni:** 1 cp. pe zi cu sau fără alimente

sau

2. **Eplusa:** 1 cp. pe zi cu sau fără alimente

sau

3. **Maviret:** 3 cp. odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

a) Pacienții naivi.

medicament	F0-F2, gen.1b	F3, gen. 1b	F0-F2, gen. 1a	F3, gen. 1a	F0-F3, gen. 2-3	F0-F3, gen. 4	F0-F3, gen. 5-6
Harvoni - genotip specific	8	8	8	8	----	12	12
Eplusa - pangenotipic	12	12	12	12	12	12	12
Maviret - pangenotipic	8	8	8	8	8	8	8

b) Pacienții experimentați:

medicament	F0-F2, gen.1b	F3, gen. 1b	F0-F2, gen. 1a	F3, gen. 1a	F0-F3, gen. 2-3	F0-F3, gen. 4	F0-F3, gen. 5-6
Harvoni - genotip specific	12	12	12	12	----	12	12
Eplusa - pangenotipic	12	12	12	12	12	12	12
Maviret - pangenotipic	8	8	8	8	8/16*)	8	8

*) 16 săptămâni doar pentru gen. 3.

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsă de normalizare dacă anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) **Răspuns virusologic susținut (RVS-12):**

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului



b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CAS AOPSN AJ

II. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ - scor Child - Pugh A

1. Criterii de includere

a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child - Pugh A).

b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon + Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child - Pugh A).

c) Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase).

d) Pacienții cu coinfecție VHC-VHB

Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.

e) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.

f) Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*) sau

- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau

- Fibromax sau

- PBH

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Atunci când ciroza este evidentă (clinic, magistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

*) (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode)

b) ARN-VHC (peste limita de detecție a laboratorului ≥ 10 UI/ml sau ≥ 12 UI/ml sau ≥ 15 UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia în considerare și o determinare anterioară (maxim 12 luni)



- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
- e) Hemograma
- f) Albumina serică
- g) Bilirubina
- h) TP (INR)
- i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- j) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
- l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
- m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).
- o) genotiparea (opțională) - poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată.

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte
- b) Comorbiditățile extra-hepatice care implică o durată de viață limitată
- c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. **Harvoni:** 1cp pe zi cu sau fără alimente

sau

2. **Epclusa:** 1cp zi cu sau fără alimente

sau

3. **Maviret:** 3 cp odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

a) Pacienții naivi

medicament	Gen. 1b	Gen. 1a	Gen. 2-3	Gen. 4	Gen. 5-6
Harvoni-genotip specific**)	12	12	24*)	12	12
Epclusa-pangenotipic	12	12	12***)	12	12
Maviret-pangenotipic	8	8	8	8	8

*) Doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina.

**) Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC.

***) Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

b) Pacienții experimentați:



medicament	Gen. 1b	Gen. 1a	Gen. 2-3	Gen. 4	Gen. 5-6
Harvoni-genotip specific**)	12	12	24*)	12	12
Epclusa-pangenotipic	12	12	12****)	12	12
Maviret-pangenotipic	12	12	12/16****)	12	12

*) Doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina.

***) Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC.

****) 16 săptămâni doar pentru gen. 3.

*****) Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsă de normalizare dacă anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST și analizele pe baza cărora se calculează scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Notă: Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic și ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CAS AOPSNAI

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ADULȚI INFECTAȚI CU VIRUSULHEPATITIC C

A. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) și pacienți cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente

a) medicamente pangenotipice

- Epclusa 1 cp/zi, + RIBAVIRINA*) 1000 mg/zi pentru greutate < 75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

b) medicamente genotip specifice

- Harvoni 1 cp/zi, + RIBAVIRINA*) 1000 mg/zi pentru greutate < 75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

- Harvoni 1 cp/zi, **24 săptămâni** pentru pacienții cu contraindicație la Ribavirina sau cu intoleranță la Ribavirina



**) La pacienții cu scor Child C se administrează inițial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi și se crește progresiv în acord cu toleranța pacientului, conform RCP produs.*

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap II.

B. Pacienți cu infecție cronică VHC și afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

B.1. Pacienți cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată și afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

a) medicamente pangenotipice

- Maviret fără ajustarea dozei și posologiei prevăzută la cap I pct. 4 și 5 și cap II pct. 4 și 5
- Eplusa fără ajustarea dozei și posologiei prevăzută la cap I pct. 4 și 5 și cap II pct. 4 și 5, doar în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

b) medicamente genotip specifice

- Harvoni poate fi utilizată la această categorie de pacienți fără ajustarea dozei și posologiei prevăzută la cap I pct. 4 și 5 și cap II pct. 4 și 5, doar în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

B.2. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) și afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

Medicamente pangenotipice

- Eplusa fără ajustarea dozei și posologiei prevăzută la cap I pct. 4 și 5 și cap II pct. 4 și 5,

Notă. La pacienții cu afectare renală severă (inclusiv hemodializă) care necesită administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, inițierea și monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic, și după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situația o impune, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

C. Pacienți cu transplant hepatic

a) medicamente pangenotipice

- Eplusa:

- 1 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3 + ciroză compensată - scor Child - Pugh A). Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3.

- 1 cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C)

- Maviret - 3 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată - scor Child - Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de 16 săptămâni la pacienții experimentați, cu genotip 3

b) medicamente genotip specifice

- Harvoni:

- 1 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată - scor Child - Pugh A) ± RIBAVIRINA. Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC

- 1 cp/zi+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată -clasa Child B sau C)

- 1 cp/zi, **24 săptămâni** pentru pacienții cu contraindicație la Ribavirina sau cu intoleranță la Ribavirina



Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

D. Pacienți cu transplant renal

Medicamente pangenotipice

- **Maviret 3 cp/zi, 12 săptămâni** (F0-F3 + ciroză compensată - scor Child - Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de **16 săptămâni** la pacienții experimentați cu genotip 3.

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

E. Pacienți Reinfectați

Reinfecția cu VHC se definește ca reapariția ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe sau bazat pe Peg-IFN).

Reinfecția este întâlnită la următoarele categorii de persoane cu risc crescut:

- utilizatorii de droguri intravenoase,
- pacienții HIV pozitivi,
- persoanele care au contacte sexuale cu parteneri multipli, necunoscuți sau contacte sexuale neprotejate (în special bărbații care au contacte sexuale cu alți bărbați)
- persoane cu expuneri nosocomiale (după transfuzii, intervenții chirurgicale, intervenții dentare sângerânde, hemodializă, proceduri medicale ce implică utilizarea acelor),
- utilizarea aceluiași instrumentar pt diverse proceduri nonmedicale - (ex. piercing, tatuaje, manichiură),
- persoane cu risc profesional (personalul medical, pompieri, polițiști etc.),
- persoane instituționalizate (ex. deținuți)

Având în vedere importanța profilaxiei reinfecției, medicii prescriptori vor informa pacienții de la momentul primei terapii antivirale asupra riscului de reinfecție, ca și asupra mijloacelor de prevenire a reinfectării în funcție de categoria de risc la care aceștia se încadrează, pacientul luând la cunoștință prin semnarea consimțământului informat.

Persoanele încadrate în aceste categorii cu reinfecție VHC documentată de medicul curant (ARN VHC detectabil la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS) au indicație de retratament. Retratamentul se va efectua cu medicație pangenotipică conform recomandărilor din protocol (evaluare pre-terapeutică, posologie, durata tratament, monitorizare și criterii de evaluare a rezultatului medical).

IV. Categoriile de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu infecție cu VHC eligibili

1. Pacienții cu fibroză F0-F3

a. naivi la interferon + ribavirină, genotip 1B,

Harvoni 1 cp/zi, **8 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**

b. naivi la interferon + ribavirină, oricare alt genotip în afară de genotipul 1B

Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**

c. experimentați la interferon + ribavirină oricare genotip în afară de genotipul 3



Harvoni 1 cp/zi 12 săptămâni

Maviret 3 cp/zi 8 săptămâni

d. experimentați la interferon + ribavirină genotip 3

Harvoni 1 cp/zi, 12 săptămâni

Maviret 3 cp/zi 16 săptămâni

2. Pacienții cu ciroza hepatică compensată scor Child A

a. naivi la interferon + ribavirină, indiferent de genotip,

Harvoni 1 cp/zi, 12 săptămâni

Maviret 3 cp/zi 8 săptămâni

b. experimentați la interferon + ribavirină oricare genotip în afară de genotipul 3

Harvoni 1 cp/zi, 12 săptămâni

Maviret 3 cp/zi 12 săptămâni

c. experimentați la interferon + ribavirină genotip 3

Harvoni 1 cp/zi, 12 săptămâni

Maviret 3 cp/zi 16 săptămâni

3. Pacienții infectați VHC posttransplant hepatic,

Harvoni 1 cp/zi 12 săptămâni

Maviret 3 cp/zi 12 săptămâni la orice genotip cu excepția genotipului 3

Maviret 3 cp/zi 16 săptămâni la prezența genotipului 3

Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

Notă

1. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 2, 6 și 7 de la cap I sau II

2. Contraindicațiile specifice pentru pacienții pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicație antivirală cu acțiune directă pentru vârsta pediatrică

PRESCRIPTORI

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate din județele București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CAS AOPSAJ.

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Gilead Sciences Ireland UC, Irlanda, respectiv Gilead Sciences (GSR) SRL, a solicitat evaluarea documentatiei depuse privind adăugarea unui segment/grup populațional nou pentru DCI SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM (Eplusa 400mg/100mg Comprimat filmate), conform criteriilor incluse în Ordinul MS Nr. 861/2014, cu actualizarea protocolului terapeutic de prescriere. Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de **pacienții cu vârsta de 3 ani și peste.**

La 11 noiembrie 2021, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a adoptat un aviz prin care se recomandă modificarea condițiilor autorizației de introducere pe piață a medicamentului Eplusa. CHMP a



adoptat o extindere a indicației pentru Epclusa, după cum urmează: *"Epclusa este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la pacienții la pacienți cu vârsta de 3 ani și peste"*⁴.

Este de menționat faptul că la dosarul de evaluare, Gilead Sciences (GSR) SRL, reprezentant al deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul EPCLUSA (DCI SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM) a atasat un document prin care își exprimă intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum-rezultat.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMMDR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la OMS 861/2014⁽⁵⁾.

3.1. Creare adresabilitate pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional (reprezentat de pacienții cu vârsta de 3 ani și peste) pentru medicamentul EPCLUSA 400mg/100mg cu DCI SOFOSBUVIR + VELPATASVIR, la indicația deja compensată răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent, având în vedere ca protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE), prevede prescrierea medicamentului numai la pacienții adulți.

Sofosbuvirul este un inhibitor al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN- ul VHC, care prezintă un rol esențial în replicarea virală. Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat intracelular, cu formarea analogului trifosfat al uridinei (GS-461203), activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului. GS-461203 (metabolitul activ al sofosbuvirului) nu este nici inhibitor al ADN- sau ARN-polimerazelor umane și nici inhibitor al ARN-polimerazei mitocondriale.

Eficacitatea Epclusa a fost evaluată în cadrul a trei studii de fază 3 la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6, cu sau fără ciroză hepatică compensată, într-un studiu de fază 3 la pacienți cu infecție de genotip 1 până la 6, cu ciroză hepatică decompensată, într-un studiu de fază 3 la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6 și infecție concomitentă cu VHC/HIV-1, și într- un studiu de fază 2 la pacienți infectați cu VHC, prezentând IRST care necesită dializă.

Eficacitatea la pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 102 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3, 4 sau 6. Un total de 80 pacienți (78%) nu au fost tratați anterior, iar 22 pacienți (22%) au fost tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 15 ani (interval: 12 până la 17); 51% dintre pacienți erau de sex feminin; 73% aparțineau rasei albe, 9% aparțineau rasei negre, iar 11% erau asiatici; 14% erau



hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 22,7 kg/m² (interval: 12,9 până la 48,9 kg/m²); valoarea medie a greutateii corporale a fost de 61 kg (interval: 22 până la 147 kg); 58% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800000 UI/ml; proporțiile de subiecți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3, 4 sau 6 au fost de 74%, 6%, 12%, 2% și respectiv 6%; niciun pacient nu era diagnosticat cu ciroză. Majoritatea pacienților (89%) fuseseră infectați prin transmisie verticală. Procentul RVS a fost de 95% în general (97/102), de 93% (71/76) la pacienții infectați cu VHC de genotip 1 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 2 (6/6), genotip 3 (12/12), genotip 4 (2/2) și genotip 6 (6/6). Un pacient care a întrerupt prematur tratamentul a recidivat; ceilalți patru pacienți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologie (de exemplu, au fost pierduți din urmărire)¹.

Eficacitatea la pacienți cu vârstă cuprinsă între 6 și < 12 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 71 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4. Un total de 67 pacienți (94%) nu au fost tratați anterior, iar 4 pacienți (6%) au fost tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 8 ani (interval: 6 până la 11); 54% dintre pacienți erau de sex feminin; 90% aparțineau rasei albe, 6% aparțineau rasei negre, iar 1% erau asiatici; 10% erau hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 17,4 kg/m² (interval: 12,8 până la 30,9 kg/m²); valoarea medie a greutateii corporale a fost de 30 kg (interval: 18 până la 78 kg); 48% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800000 UI/ml; proporțiile de pacienți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 au fost 76%, 3%, 15% și respectiv 6%; niciun pacient nu era diagnosticat cu ciroză. Majoritatea pacienților (94%) fuseseră infectați prin transmisie verticală. Procentul RVS a fost de 93% în general (66/71), de 93% (50/54) la pacienții infectați cu VHC de genotip 1, de 91% (10/11) la pacienții infectați cu VHC de genotip 3 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 2 (2/2) și genotip 4 (4/4). Un subiect a înregistrat eșec virusologie sub tratament; ceilalți patru pacienți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologie (de exemplu, au fost pierduți din urmărire).

Eficacitatea la pacienți cu vârstă cuprinsă între 3 și < 6 ani:

Sofosbuvir/velpatasvir a fost evaluat la 41 subiecți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani infectați cu VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 care nu fuseseră tratați anterior. Valoarea mediană a vârstei a fost de 4 ani (interval: 3 până la 5); 59% dintre subiecți erau de sex feminin; 78% aparțineau rasei albe, 7% aparțineau rasei negre; 10% erau hispanici/latinoamericani; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 17,0 kg/m² (interval: 13,9 până la 22,0 kg/m²); valoarea medie a greutateii corporale a fost de 19 kg (interval: 13 până la 35 kg); 49% au avut valori inițiale ale ARN VHC > 800000 UI/ml; procentele de subiecți cu infecție VHC de genotip 1, 2, 3 sau 4 au fost 78%, 15%, 5% și respectiv 2%; niciun subiect nu era diagnosticat cu ciroză.

Majoritatea subiecților (98%) fuseseră infectați prin transmisie verticală. Procentul RVS a fost de 83% în general (34/41), de 88% (28/32) la subiecții infectați cu VHC de genotip 1, de 50% (3/6) la subiecții infectați cu VHC de



genotip 2 și de 100% la pacienții infectați cu VHC de genotip 3 (2/2) și genotip 4 (1/1) Niciun subiect nu a înregistrat eșec virusologie sau recidivă sub tratament. Cei șapte subiecți la care nu s-a obținut RVS12 nu au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologie (de exemplu, au fost pierduți din urmărire).⁽¹⁾

Alte studii sofosbuvir/velpatasvir la pacienții cu VHC cu vârsta sub 18 ani

a) **Studiul PANDAA-PED** - Eficacitatea și siguranța tratamentului cu sofosbuvir/velpatasvir la pacienții cu VHC cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani⁵.

Studiul nerandomizat, open-label, real-life a analizat eficacitatea și siguranța regimului terapeutic pangenotipic sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani cu infecție cu VHC și a inclus 50 pacienți tratați pentru o perioadă de 12 săptămâni în două brațe: 15 pacienți cu greutatea < 30 kg au primit o doză fixă de 200/50 mg SOF/VEL (comprimate filmate) o dată pe zi, și 35 pacienți cu greutate >30 kg au primit 400/100 mg SOF/VEL. Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea eficacității definite ca răspuns viral susținut (ARN HCV nedetectabil utilizând un răspuns în timp RT-PCR) la 12 săptămâni după tratament (RVS12).

Rezultate: Vârsta mediană a participanților a fost 10 (IQR 8-12) ani, 47 au fost infectați vertical, iar 3 pacienți au fost tratați anterior ineficient cu interferon pegilat și ribavirină. Treizeci și șapte participanți au fost infectați cu genotipul 1 al VHC, 10 cu HCV genotip 3 și restul 3 cu genotip 4. Nu a existat niciun caz de ciroză. RVS12 a fost 100%.

Toate evenimentele adverse raportate (EA) legate de administrarea SOF/VEL au fost ușoare sau moderate. Copiii care au prezentat AE au fost mai mari ca vârsta în comparație cu cei fără AE: 12 (9,5-13) versus 9 (IQR 8-11) ani ($p = 0,008$).

Concluzie: Rezultatele studiului PANDAA-PED au indicat o eficacitate de 100% la 12 săptămâni terapie cu SOF/VEL la copiii cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani cu infecție cronică cu VHC și un profil de siguranță bun, în special la pacienții mai tineri.

b) Studiul „*Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection in adolescents and children aged 3 to 17 years old through 24 weeks post-treatment*” **NCT03022981**⁶

Studiul a evaluat siguranța și eficacitatea SOF/VEL la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și a inclus pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani cu hepatita cronică cu VHC de orice genotip (GT), cu sau fără ciroză care au fost înrolați secvențial pe grupe de vârstă pentru a primi SOF/VEL o dată pe zi timp de 12 săptămâni. Doza și formularea (comprimate filmate sau granule orale) au luat în considerare vârsta și greutatea subiecților. Răspunsul viral susținut a fost evaluat la 12 și 24 de săptămâni după tratament (RVS12 și RVS24). Siguranța a fost evaluată prin evenimentele adverse aparute (EA) și prin datele de laborator și efectele asupra creșterii. Prelevarea intensivă de probe farmacocinetice (PK) în ziua 7 la un subgrup de pacienți din fiecare grupă de vârstă a fost efectuată pentru a confirma caracterul adecvat al dozei alese și pentru a selecta doza pentru următoarea grupă de vârstă.

Rezultate: Au fost înrolați un total de 216 pacienți: 102 cu vârsta cuprinsă între 12 - 17 ani, 73 cu vârsta cuprinsă între 6 - 11 ani și 41 cu vârsta cuprinsă între 3 - 5 ani. În general, 76% au avut GT1, 6% GT2, 12% GT3, 3% GT4, 3%



GT6 HCV; 53% erau femei, 80% erau caucazieni, 88% erau naivi la tratament și 93% fuseseră infectați vertical. PK a confirmat că dozele selectate au dus la expuneri în intervalul observat la adulți.

În total, doar 2 (<1%) pacienți au avut eșec virusologie. Concordanța RVS24 cu RVS12 a fost de 100%. Majoritatea RA au fost de severitate ușoară sau moderată. Cinci pacienți au avut reacții adverse grave, dintre care unul a avut halucinații auditive pe care investigatorul le-a evaluat ca fiind legate de tratament și care a dus la întreruperea tratamentului. Alți doi pacienți au întrerupt tratamentul din cauza RA. Cele mai frecvente reacții adverse (>15% dintre pacienți) au fost cefaleea, oboseala și greața la adolescenți; vărsături, tuse și dureri de cap la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani; și vărsături la copiii de 3 până la 5 ani. Nu au fost observate efecte relevante asupra creșterii.

Concluzie: Tratamentul cu SOF/VEL timp de 12 săptămâni a dus la rate ridicate de RVS12 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani cu hepatita cronică cu VHC, indiferent de genotip și a fost în general bine tolerat. SOF/VEL este un regim combinat simplu, pangenotipic, cu doze fixe, care promite a fi o opțiune de tratament benefică pentru copiii de la vârsta de 3 ani.

Ghiduri de tratament pentru hepatita cu virus C

1. Noile recomandări OMS 2022 - Tratamentul HVC la adolescenți (12-17ani), copii cu vârsta 6-11 ani și copii cu vârsta 3-5 ani

Organizația Mondială a Sănătății a elaborat recomandări actualizate privind tratamentul copiilor și adolescenților cu infecție cronică cu VHC și servicii simplificate pentru diagnosticarea HCV și tratamentul persoanelor diagnosticate cu infecția cronică cu VHC, dar și privind testarea hepatitei B și C.

Au fost abordate trei domenii prioritare, prin prisma noilor dovezi cheie și altor date justificative:

- utilizarea tratamentului AAD la adolescenți și copii cu vârsta >3 ani
- asigurarea simplificată a serviciilor (descentralizare, integrare și partajare a sarcinilor)
- Diagnosticare HCV -testarea încărcăturii virale cu acid ribonucleic (ARN)

În 2022, OMS a dezvoltat recomandări cu privire la includerea adolescenților și copiilor mai mici de 3 ani și pentru a alinia recomandările existente la regimurile pangenotipice AAD (SOF/DCV, SOF/VEL și G/P) pentru adulți, la cele pentru adolescenți și copii.

Se preconizează că această aliniere va simplifica achizițiile, promovarea accesului la tratament în rândul copiilor din țările sub și în curs de dezvoltare și va contribui la eforturile globale de eliminare a bolii.

OMS a solicitat revizuirea sistematică și o metaanaliză a eficacității și siguranței regimurilor cheie de AAD pentru adolescenți (12-17 ani), copii mai mari (6-11 ani) și copii mai mici (3-5 ani) cu infecție cronică cu virusul hepatitei C, folosind aceleași grupe de vârstă ca cele utilizate în studiile desfășurate pentru aprobarea punerii pe piața a medicamentelor.



Revizuirea a identificat 49 de studii (trei studii randomizate, 28 nerandomizate și 18 studii observaționale). Împreună, aceste studii au raportat rezultate la 1891 de adolescenți (35 brațe de studiu: 183 au primit SOF+DCV, 102 au primit SOF/VEL, 47 au primit G/P și 1686 au primit SOF/ LED), 472 copii mai mari (13 brațe de studiu: 73 au primit SOF/VEL, 56 au primit G/P, 34 au primit SOF+DCV și 178 au primit SOF/LED) și 167 copii mici (7 brațe de studiu: 41 au primit SOF/VEL, 25 au primit G/P, și nu au existat date de studiu pentru SOF+DCV).

În general, ratele RVS12 au fost ridicate (>95%) la toate grupele de vârstă și pentru regimurile pangenotipice AAD SOF/DCV, SOF/VEL și G/P), precum și pentru SOF/LED. Pentru SOF/VEL la copiii mai mari RVS 12 a fost de 93% (86-98)) iar pentru copiii mici - SOF/VEL 83% (70-93) și G/P (92% (77-100) RVS12 inferior la copiii mai mici care au primit SOF/VEL s-a datorat întreruperii tratamentului din cauza dificultăților în luarea medicatiei orale și nu din cauza eșecului virusologie.

În baza ratelor de vindecare identificate (RVS 12) la grupele de vârstă descrise, OMS a elaborat următoarele recomandări:

Se recomandă medicamentele pangenotipice pentru tratamentul tuturor adulților, adolescenților și copiilor de 3 ani și peste, cu hepatită cronică cu VHC, indiferent de stadiul bolii:

Adulți (>18 ani): recomandare puternică; Adolescenți (12-17 ani): recomandare puternică; Copii mai mari (6-11 ani): recomandare puternică;

Copii mai mici (3-5 ani): recomandare condiționată;

2. *Recomandările Ghidului Clinic European privind tratamentul infecției HCV*

Conform ghidului Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice (EASL) privind „*Tratamentul Hepatitei C*” publicat în 2018, scopul principal al terapiei antivirale pentru hepatita cu virus C este eradicarea infecției, pentru prevenirea complicațiilor hepatice și extrahepatice ale infecției cu VHC, îmbunătățirea calității vieții și prevenirea transmiterii infecției.

3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, EPCLUSA 400mg/100mg cu DCI SOFOSBUVIR + VELPATASVIR este menționat 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, inclus în sublista C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, în G4 *Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D, poziția 16 și G7* *Ciroza hepatică, poziția 20.*



3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 8 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Cehia, Estonia, Franța, Germania, Italia, Olanda și Spania.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI **SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM și DC Eplusa** cu indicația „ *tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la pacienți cu vârsta de 3 ani și peste* ” întrunește criteriile de **adăugare** 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.*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a DCI **SOFOSBUVIRUM/VELPATASVIRUM**, conform RCP.

Bibliografie:

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP EPLUSA/Eplusa 400 mg/100 mg comprimate filmate. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220519155530/anx_155530_ro.pdf, accesat dec. 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate”, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. EMA/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), November 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-eplusa-x-56-g_en.pdf accesat dec. 2023;
5. Maria Pokorska Spiewak, and all, www.wileyonlinelibrary.com/journal/liv, Liver International 2023;43:1871-1878, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15744>, accesat dec. 2023;



6. Etienne M Sokalland all, „*Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection in adolescents and children aged 3 to 17 years old through 24 weeks post-treatment*” https://www.natap.org/2020/AASLD/AASLD_26.htm, accesat dec. 2023;

5. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau exclusiunea medicamentelor în/din 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac,,, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020;

Raport finalizat la data de: 22.12.2023

Coordonator
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

