



MINISTERUL SĂNĂȚĂII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Combinatii (Glecaprevirum + Pibrentasvirum)

INDICAȚIA:

Tratamentul hepatitei cronice cu virus C (HCC) la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani până la <18 ani

Data depunerii dosarului	18.12.2019
Numărul dosarului	5897

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINATII (GLECAPREVIRUM + PIBRENTASVIRUM)

1.2. DC: **Maviret 100 mg/40 mg comprimate filmate**

1.3 Cod ATC: J05AP57

1.4. Data eliberării APP: 26.07.2017

1.5. Detinatorul de APP: ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG – GERMANIA reprezentata prin AbbVie SRL

1.6. Tip DCI: noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice.

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	100mg/40mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 blist. PVC/PE/PCTFE/Al x 21 compr. film. (30 luni) .

1.8. Preț conform OMS 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	61910,93 RON lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	737,034 RON /cp.

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Maviret 100mg/40mg comprimate filmate:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul hepatitei cronice cu virus C (HCC) la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani până la <18 ani	Doza de Maviret recomandată este de 300 mg/120 mg (trei comprimate a 100 mg/ 40 mg), administrată pe cale orală, o dată pe zi, cu aliment	Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții infectați cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 și cu boală hepatică compensată (cu sau fără ciroză) conform tabelelor de mai jos.

Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții netratați anterior pentru HCC

Genotipul	Durata recomandată a tratamentului	
	Fără ciroză	Ciroză
GT 1, 2, 4, 5, 6	8 săptămâni	8 săptămâni



GT 3	8 săptămâni	12 săptămâni
-------------	-------------	--------------

Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții care au avut eșec la tratamentul cu peg-IFN + ribavirină +/- sofosbuvir sau sofosbuvir + ribavirină

Genotipul	Durata recomandată a tratamentului	
	Fără ciroză	Ciroză
GT 1, 2, 4-6	8 săptămâni	12 săptămâni
GT 3	16 săptămâni	16 săptămâni

2. INFECȚIA CU HCV

Infecția cu virusul hepatitei C (HCV), reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, nu numai datorită evoluției asimptomatice și evoluției către ciroza și cancer hepatic, ci datorită dificultăților medicale de diagnostic și tratament într-un număr important de țări, în care numărul mare de persoane infectate, corelate cu anumite tipuri comportamentale specifice zonelor subdezvoltate economico-social, face ca fiecare în parte să reprezinte potențiale surse de infecție.

Infecția cu virusul hepatitei C, adevărata pandemie, afectează peste 180 de milioane pe toate continentele, ceea ce reprezintă aproximativ 3 % din populația generală a globului.

Organizația Mondială a Sănătății, conform căreia numărul celor infectați la nivel planetar este cel de mai sus, estimează că aproximativ 130 de milioane sunt supuse riscului de a evolua către ciroză hepatică într-un procent de 70 %. De asemenea au estimat ca 3 - 4 milioane de cazuri noi de infecție apar în fiecare an.

Incidența carcinomului hepatocelular și mortalitatea prin HCC, este într-o creștere alarmantă, 50 - 76 % dintre cazuri fiind puse în relație directă cu infecția cu virusul hepatitei C.

Infecția cu virusul hepatitei C (HCV) este depistată cel mai frecvent cu ocazia unor investigații de rutină sau ca urmare a unei simptomatologii polimorfe determinate de complicațiile tardive și în puține cazuri, ca urmare a unei simptomatologii sugestive.

Modalitățile de transmitere a virusului hepatitei C sunt reprezentate de: transfuzii sanguine, intervenții chirurgicale, tratamente stomatologice, consumul de droguri intravenoase, relații sexuale neprotejate, perinatal.

Dimensiunea alarmantă a infecției cu virusul hepatitei C (HCV), este rezultatul introducerii pe scară largă a unor acte medicale invazive în scop diagnostic sau curativ.

Deloc neglijabile din punct de vedere epidemiologic sunt "micile acte medicale banale" cu instrumentar medical nesterilizat.

Administrarea drogurilor intravenoase, tatuajele, acupunctura și vagabondajul sexual, sunt responsabile de 10 - 20 % din cazurile de infecție cu virusul hepatitei C (HCV).

Studii retrospective care au avut ca subiecți pacienți cu cancer hepatic și serologie pozitivă pentru virusul hepatitei C (HCV), au arătat că aceștia au primit sânge în ultimii 30 de ani.



Hepatita C, pentru motivele prezentate mai sus a dus la creșterea fără precedent a interesului pentru studiul mecanismului celular și molecular al fibrozei hepatice, în perspectiva identificării efective a unor mijloace terapeutice, etiologice, patogenice și antifibrotice eficiente.

În ceea ce privește evoluția naturală a infecției cu virusul hepatitei C, statisticile sunt diferite.

Medicamentele antivirale pot vindeca mai mult de 95% dintre persoanele infectate cu virusul hepatitei C, reducând astfel riscul de deces din cauza cancerului hepatic și al cirozei, dar accesul la diagnostic și tratament este scăzut.

În prezent nu există vaccinuri pentru hepatita C. Cu toate acestea, cercetarea în acest domeniu este în curs de desfășurare.

Screening-ul VHC

Screeningul VHC este necesar pentru a identifica persoanele infectate și pentru implicarea acestora în tratament. Strategii de screening diferite au fost implementate în diferite regiuni, bazate pe epidemiologia locală. Grupurile cu cel mai mare risc de infecție cu VHC pot fi identificate și ar trebui urmărite. În regiunile în care majoritatea pacienților aparțin unei grupe de vârstă bine definite, testele de cohortă la naștere s-au dovedit eficiente, cu limitări. Trebuie stabilite abordările optime regionale de screening.

Screeningul pentru infecția cu VHC se bazează pe detectarea anticorpilor anti-VHC. În plus față de EIA, teste de diagnosticare rapidă (RDTs) pot fi utilizate pentru ecranarea anticorpilor anti-VHC. RDT utilizează diferite matrici, inclusiv ser și plasmă, dar și sânge întreg capilar capilare fin sau lichid oral (crevicular), facilitând screeningul fără a fi nevoie de venipunctură, tubecentrifugare, înghețare și forță de muncă calificată. RDT-urile sunt simple toperform la temperatura camerei, fără instrumente specifice de formare extinsă.

Dacă se detectează anticorpi anti-VHC, trebuie determinată prezența HCVRNA (sau alternativ antigenul HCV, în cazul în care analizele ARN HCV nu sunt disponibile și / sau nu sunt accesibile) pentru identificarea pacienților cu infecție în curs de desfășurare. În prezent, majoritatea laboratoarelor utilizează o abordare în două etape care include flebotomia și un test de anticorpi în pasul 1, și flebotomia și un test pentru ARN HCV în etapa 2. Ca urmare, o fracțiune substanțială a pacienților cu anticorpi anti-VHC nu primește niciodată testarea ARN HCV. Prin urmare, testarea reflexă a ARN-ului HCV ar trebui aplicată ori de câte ori este posibil, atunci când sunt detectați anticorpi anti-VHC. Petele de sânge uscate pot fi utilizate pentru a colecta specii de sânge întreg pentru detectarea EIA de anticorpi anti-VHC într-un laborator central. Al doilea spot pe aceeași carte poate fi utilizat pentru testarea ARN-ului VHC, permițând efectuarea testării reflexe în probe pozitive de anticorpi anti-VHC.

Screeningul VHC are mai multe beneficii potențiale. Prin detectarea precoce a infecției cu VHC, tratamentul antiviral poate fi oferit mai devreme în cursul bolii, care este mai eficient decât începând cu o etapă ulterioară. În plus, detectarea timpurie împreună cu consilierea și modificările stilului de viață pot reduce riscul de transmitere a infecției cu VHC către alte persoane. Abordarea optimă a ecranului pentru VHC este de a testa persoanele care au factori de risc pentru expunerea la virus precum:

1. Beneficiarii de sânge sau componente sanguine (celule roșii, trombocite, plasmă proaspătă congelată)
2. Beneficiarii de sânge de la un donator pozitiv cu VHC.
3. Utilizatorii de droguri injectabile (trecut sau prezent).
4. Persoanele cu următoarele condiții asociate;



- persoane cu infecție HIV,
 - persoane cu hemofilie,
 - persoane care au fost vreodată hemodializate și
 - persoane cu niveluri aninotransferazei anormale inexplicabile.
5. Copii născuți din mame infectate cu VHC.
6. Lucrătorii din asistența medicală după o vătămare a acului sau expunerea mucoasei la sângele pozitiv la VHC.
7. Partenerii sexuali actuali ai persoanelor infectate cu VHC.

DIAGNOSTICUL

Deoarece infecțiile cu VHC noi sunt de obicei asimptomatice, puține persoane sunt diagnosticate atunci când infecția este recentă. La acei oameni care continuă să dezvolte infecție cronică cu VHC, infecția este, de asemenea, adesea nedagnosticată, deoarece rămâne asimptomatică până la decenii după infecție, când simptomele apar secundar unei leziuni hepatice grave.

Diagnosticul virologic al infecției cu VHC se bazează pe două categorii de teste de laborator, și anume teste serologice care detectează anticorpul anti-VHC (anti-VHC) (teste indirecte) și analize care pot detecta, cuantifica sau caracteriza componentele particulelor virale, cum ar fi ARN VHC și antigen de bază (teste directe).

Testele virologice directe și indirecte joacă un rol cheie în diagnosticul infecției, în luarea deciziilor terapeutice și în evaluarea răspunsului virologic la terapie.

Infecția cu VHC este diagnosticată în 2 etape:

Testarea anticorpilor anti-VHC cu un test serologic identifică persoanele care au fost infectate cu virusul.

Dacă testul este pozitiv pentru anticorpul anti-VHC, este necesar un test de acid nucleic pentru acidul ribonucleic HCV (ARN) pentru a confirma infecția cronică, deoarece aproximativ 30% dintre persoanele infectate cu VHC curăță spontan infecția printr-un răspuns imun puternic, fără a fi nevoie de tratament. Deși nu mai sunt infectate, ele vor testa în continuare pozitiv pentru anticorpi anti-VHC.

După ce o persoană a fost diagnosticată cu infecție cronică cu VHC, ar trebui să aibă o evaluare a gradului de afectare a ficatului (fibroză și ciroză). Acest lucru poate fi realizat prin biopsie hepatică sau printr-o varietate de teste neinvazive.

Gradul de afectare a ficatului este utilizat pentru a ghida deciziile de tratament și de gestionare a bolii.

Cea mai mare prioritate pentru tratament trebuie acordată pacienților cu fibroză avansată, ciroză compensată și hepatită extrahepatică severă, precum și destinatarilor de transplant hepatic.

Pacienții cu prioritate mare pentru tratament sunt cei cu risc ridicat pentru complicații legate de ficat și complicații severe hepatice C extrahepatice.

Înainte de începerea tratamentului este necesară:

- Identificarea altor posibile cauze ale bolii hepatice: infecție HVB, infecție HIV, consum alcool, afecțiuni de natură genetică, autoimună, metabolică;
- evaluarea severității afectării hepatice :



a) metode neinvazive pentru detecția fibrozei hepatice:

- markeri biologici măsurați în sângele periferic (parametri unici sau scoruri ce combină mai mulți parametri) :

APRI, FiB-4, Fibrotest/Fibromax;

- tehnici imagistice care măsoară rigiditatea hepatică, în principal elastografice: Fibroscan (metoda recomandată de SGRH pentru evaluarea cirozei hepatice) , elastografie RMN.

b) metode invazive: puncție-biopsie hepatică, diagnosticare histopatologică și stadializare.

● detecția și cuantificarea ARN-ului viral (UI/ml) și identificarea genotipului 1 /subgrupului 1a sau 1b HCV.

Se recomandă investigarea cu atenție a pacienților pentru evaluarea severității afecțiunilor cardiace, respiratorii și renale concomitente, care ar putea impune limitări în utilizarea terapiei antivirale.

Cu un suport psihiatric adecvat și urmărire atentă, unii pacienți cu boală VHC avansată pot fi luați în considerare pentru tratament. Există foarte puține contraindicații absolute pentru tratament.

Prin urmare, majoritatea contraindicațiilor sunt considerate mai degrabă relative decât absolute. În majoritatea cazurilor, tratamentul acestor pacienți necesită un grad ridicat de expertiză și, prin urmare, pacienții cu contraindicații relative trebuie tratați în centrele de experți.

Un istoric de abuz de substanțe nu este o contraindicație pentru terapie.

Pacienții stabili la un program de întreținere cu metadonă pot fi tratați cu succes.

Pacienții care nu obțin abținerea completă de la alcool pot fi, de asemenea, tratați cu succes.

Utilizarea recentă a alcoolului reduce probabilitatea de a finaliza tratamentul, dar pentru cei care completează tratamentul, răspunsul este similar celui care nu completează tratamentul.

Pacienții cu abuz prealabil de alcool sau alte substanțe ar trebui să sufere o perioadă de abținere înainte de a începe terapia pentru a permite abținerea să devină mai stabilă. În cele mai multe cazuri, aceasta ar trebui să fie de cel puțin șase luni, deși aceasta poate fi individualizată.



3. STUDII CLINICE

Tabelul 7: Studiile clinice efectuate cu Maviret la subiecții cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6

Genotip (GT)	Studiul clinic	Rezumatul protocolului studiului
Subiecți NT și PRS-T fără ciroză		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret timp de 8 săptămâni (n=351) sau 12 săptămâni (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret timp de 8 săptămâni (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) sau placebo (n=100) timp de 12 săptămâni
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret timp de 8 săptămâni (n=199) sau 12 săptămâni (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret timp de 8 săptămâni (n=157) sau 12 săptămâni (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir timp de 12 săptămâni (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret timp de 8 săptămâni (doar NT, n=29) sau 12 săptămâni (n=76) sau 16 săptămâni (doar T, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret timp de 12 săptămâni (n=121)
	SURVEYOR-1	Maviret timp de 12 săptămâni (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret timp de 8 săptămâni (n=58)
Subiecți NT și PRS-T cu ciroză		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret timp de 12 săptămâni (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret timp de 12 săptămâni (doar NT, n=64) sau 16 săptămâni (doar T, n=51)
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-8	Maviret timp de 8 săptămâni (n=280) (numai NT)
Subiecții cu IRC stadiul 3b, 4 și 5 cu sau fără ciroză		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret timp de 12 săptămâni (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret timp de 8 săptămâni (n=84) sau 12 săptămâni (n=13) sau 16 săptămâni (n=4)
Subiecți tratați anterior cu inhibitor NS5A și/sau IP cu sau fără ciroză		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret timp de 12 săptămâni (n=66) sau 16 săptămâni (n=47)
Subiecți coinfectați VHC/HIV-1 cu sau fără ciroză		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret timp de 8 săptămâni (n=137) sau 12 săptămâni (n=16)
Subiecți cu transplant hepatic sau renal		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret timp de 12 săptămâni (n=100)
Subiecți adolescenți (12 ani până la <18 ani)		
GT1-6	DORA (Partea 1)	Maviret timp de 8 săptămâni (n=44) sau 16 săptămâni (n=3)

NT=netratați anterior,

PRS-T=tratați anterior (include tratamentul anterior care a inclus pegIFN (sau IFN) și/sau RBV și/sau sofosbuvir),

IP = inhibitor de protează,

IRC = insuficiență renală cronică

a. Include 33 subiecți cu infecție concomitentă cu HIV-1.

b. GT2 în SURVEYOR-2 Părțile 1 și 2 - Maviret timp de 8 săptămâni (n=54) sau 12 săptămâni (n=25); GT2 în SURVEYOR-2 Partea a 4-a - Maviret timp de 8 săptămâni (n=145).

c. GT3 fără ciroză în SURVEYOR-2 Părțile 1 și 2 - Maviret timp de 8 săptămâni (n=29) sau 12 săptămâni (n=54); GT3 fără ciroză în SURVEYOR-2 Partea a 3-a - Maviret timp de 12 săptămâni (n=22) sau 16 săptămâni (n=22).

d. GT3 cu ciroză în SURVEYOR-2 Partea a 2-a - Maviret timp de 12 săptămâni (n=24) sau 16 săptămâni (n=4); GT3 cu ciroză în SURVEYOR-2 Partea a 3-a - Maviret timp de 12 săptămâni (n=40) sau 16 săptămâni (n=47).



e. GT1, 4 în MAGELLAN-1 Partea 1 - Maviret timp de 12 săptămâni (n=22); GT1, 4 în MAGELLAN-1 Partea a 2-a - Maviret timp de 12 săptămâni (n=44) sau 16 săptămâni (n=47).

Tabelul 8: RVS12 la pacienții cu infecție cu genotipul 1, 2, 4, 5 și 6 netratați anterior și la cei tratați anterior cu peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir care au utilizat tratament pentru durata recomandată (date cumulate din studiile ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 și EXPEDITION-1, 2b,- 4 și 8)

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 4	Genotip 5	Genotip 6
RVS12 la subiecți fără ciroză					
8 săptămâni	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Rezultat pentru subiecți fără RVS12					
EV sub tratament	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/60)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recădere ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Altele ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
RVS12 la subiecți cu ciroză					
12 săptămâni	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
8 săptămâni	97,4% (225/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
Rezultat pentru subiecți fără RVS12					
EV sub tratament	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recădere ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Altele ^d	2,3% (6/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

EV= eșec virologic

a. Procentul de subiecți tratați anterior cu PRS este de 26%, 14%, 24%, 0% și 13% pentru genotipurile 1, 2, 4, 5 și, respectiv, 6. Niciunul dintre subiecții cu GT5 nu au fost tratați anterior cu PRS, iar 3 subiecți cu GT6 au fost tratați anterior cu PRS.

b. Include un total de 154 subiecți coinfectați cu HIV-1 în ENDURANCE-1 și EXPEDITION-2 care au utilizat tratament pentru durata recomandată.

c. Recădere este definită ca ARN VHC ≥ LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.

d. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu. Dintre subiecții infectați cu genotipurile 1-, 2-, 4-, 5- sau 6 care prezentau boală renală în stadiu terminal, înrolați în EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) au obținut RVS12 fără eșec virologic

Subiecți cu infecție cu genotipurile 1, 2, 4, 5 sau 6 cu ciroză care au primit Maviret timp de 8 săptămâni într-un studiu deschis (EXPEDITION-8) s-au evaluat siguranța și eficacitatea administrării Maviret timp de 8 săptămâni la subiecții cu ciroză compensată care nu au fost tratați anterior pentru GT 1, 2, 4, 5 sau 6. Dintre cei 280 de subiecți tratați, vârsta



mediană a fost de 60 de ani (interval: 34 până la 88); 81,8% aveau genotipul 1 VHC, 10% aveau genotipul 2 VHC, 4,6% aveau genotipul 4 VHC, 0,4% aveau genotipul 5 VHC; 3,2% aveau genotipul 6 VHC; 60% au fost bărbați; 9,6% au fost de rasă neagră. RVS12 a fost în general 97,9% (274/280). Nu au existat eșecuri virologice. Subiecții cu infecție cu genotipul 3

Eficacitatea Maviret la subiecții cu hepatită cronică C cu genotipul 3 netratați anterior sau tratați anterior cu asocieri de peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir a fost demonstrată în studiile clinice ENDURANCE-3 (netratați anterior, fără ciroză) și SURVEYOR-2 Partea a 3-a (subiecți cu și fără ciroză și/sau tratați anterior). ENDURANCE-3 este un studiu parțial randomizat, deschis, controlat activ, la subiecți netratați anterior. Subiecții au fost randomizați (2:1) pentru tratament cu Maviret timp de 12 săptămâni sau cu asocierea sofosbuvir și daclatasvir timp de 12 săptămâni; ulterior, studiul a inclus un al treilea brat (care nu a fost randomizat) cu Maviret timp de 8 săptămâni. SURVEYOR-2 Partea a 3-a a fost un studiu deschis, randomizat, la subiecți fără ciroză, tratați anterior timp de 12 sau 16 săptămâni; în plus, studiul a evaluat eficacitatea Maviret la subiecți cu ciroză compensată și infecție cu genotipul 3 în două brațe de tratament dedicate, timp de 12 săptămâni (numai la subiecții netratați anterior) și 16 săptămâni (numai la subiecții tratați anterior). Dintre subiecții tratați anterior, 46% (42/91) au prezentat eșec la schema terapeutică anterioară care a inclus sofosbuvir

Tabelul 9: R VS12 la subiecții infectați cu genotipul 3, netratați anterior, fără ciroză (ENDURANCE-3)

	Maviret 8 săptămâni N=157	Maviret 12 săptămâni N=233	SOF+DCV 12 săptămâni N=115
RVS	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Diferența de tratament -1,2%; Interval de încredere 95% (-5,6% până la 3,1%)		
	Diferența de tratament -0,4%; Interval de încredere 97,5% (-5,4% până la 4,6%)		
Rezultat pentru subiecții fără RVS12			
EV sub tratament	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recădere ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Altele ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Recăderea este definită ca ARN VHC \geq LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.

b. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu. Într-o analiză globală a tratamentului la pacienții fără tratament anterior, fără ciroză (inclusiv datele din faza 2 și 3) în care RSV12 a fost evaluat în funcție de prezența valorii inițiale A30K, la pacienții cu A30K tratați timp de 8 săptămâni a fost obținută o rată RSV12 mai mică numeric comparativ cu cei tratați timp de 12 săptămâni [78% (14/18) vs 93% (13/14)].

Tabelul 10: RVS12 la subiecții infectați cu genotipul 3 cu sau fără ciroză cărora li s-a administrat tratament pentru durata recomandată (SURVEYOR-2 Partea a 3-a)



	Netratați anterior, Cu ciroză	Tratați anterior, cu sau fără ciroză
	Maviret 12 săptămâni (N=40)	Maviret 16 săptămâni (N=69)
RVS	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Rezultat pentru subiecții fără RVS12		
EV sub tratament	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recădere ^a	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Altele ^b	2,5% (1/40)	0% (0/69)
RVS în funcție de prezența cirozei		
Fără ciroză	NA	95,5% (21/22)
Cu ciroză	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Recăderea este definită ca ARN VHC \geq LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.

b. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu.

19 Dintre subiecții infectați cu genotipul 3 care prezentau boală renală în stadiu terminal, înrolați în studiul EXPEDITION-4, 100% (11/11) au obținut RVS12. Rata RVS12 global din studiul clinic la pacienții netratați anterior sau la cei tratați cu sau fără ciroză Dintre subiecții netratați anterior (NTA) sau tratați cu asocieri de interferon, peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir (TA-PRS), cărora li s-a administrat tratament pentru durata recomandată, 97,5% (1252/1284) au atins RVS 12 global, în timp ce 0,3% (4/ 1284) au prezentat eșec virologic subtratament și 0,9% (11/1262) au prezentat recăderi post-tratament. La subiecții NTA sau TA-PRS cu ciroză compensată care au primit tratament pentru durata recomandată, 97,0% (288/297) au obținut RVS12 (dintre care 98,0% [192/196] subiecți NTA au obținut RVS12), în timp ce 0,7% (2/297) au avut eșec virologic subtratament și 1,0% (3/289) au prezentat recăderi post-tratament. La subiecții cu NTA fără ciroză care au primit tratament pentru durata recomandată de 8 săptămâni, 97,5% (749/768) au obținut RVS12, în timp ce 0,1% (1/768) au avut eșec virologic sub tratament și 0,7% (5/755) au prezentat recăderi post-tratament. La subiecții TE-PRS fără ciroză care au primit durata recomandată, 98,2% (215/219) au obținut SVR12, în timp ce 0,5% (1/219) au prezentat insuficiență virologică la tratament și 1,4% (3/218) au prezentat recăderi post-tratament. Prezența coinfecției HIV-1 nu a avut impact asupra eficacității. Rata RVS12 la subiecții NTA sau TA-PRS coinfectați VHC/HIV-1 tratați timp de 8 sau 12 săptămâni (fără ciroză și respectiv cu ciroză compensată) a fost de 98,2% (165/168) în ENDURANCE-1 și EXPEDITION-2. Un subiect a prezentat eșec virologic sub tratament (0,6%-1/168) și niciun subiect nu a prezentat recădere (0%-0/166).



4. INFECȚIA HCV ÎN ROMÂNIA

În România prevalența hepatitelor este cunoscută fragmentar, dar puținele studii naționale estimează unele dintre cele mai mari prevalențe ale infecției cu virusurile hepatice B și C din Europa.

Strategia națională de sănătate 2014-2020 (SNS) a stabilit ca obiectiv strategic „reducerea incidenței bolilor transmisibile prioritare: hepatite B și C și asigurarea accesului pacienților la tratamente antivirale”. Acest obiectiv se preconizează a fi îndeplinit prin:

- a) implementarea de intervenții de prevenție primară integrate cu cele centrate pe transmiterea HIV și infecțiilor cu transmitere sexuală, în special în grupurile cu risc crescut;
- b) creșterea rolului și capacității furnizorilor de servicii de sănătate de prima linie de prevenire, diagnostic precoce și tratament a infecțiilor cu virus hepatic B, conform competențelor specifice;
- c) asigurarea accesului la monitorizare clinico-biologică, la tratament antiviral specific pentru pacienții eligibili, conform ghidurilor naționale;
- d) minimizarea riscului biologic ocupațional la personalul din sistemul medical și din sistemul de asistență socială (inclusiv vaccinare HVB și acces gratuit la profilaxie postexpunere)
- e) creșterea gradului de cunoaștere a profilului epidemiologic al infecției HVB și HVC în populația generală sau în anumite grupuri populaționale prin studii de prevalență, dezvoltarea registrului național al pacienților infectați cu HVB/HVC.

Acest obiectiv este în concordanță cu Strategia globală a sectorului sănătății (GHSS) privind hepatita virală 2016-2021 adoptată de OMS respectiv acela de eliminare a hepatitei virale ca amenințare majoră la adresa sănătății publice până în 2030 (reducerea cu 90% a cazurilor de hepatită virală C și reducerea mortalității cu 65%, acces la testare și tratament).

Potrivit raportului tehnic al ECDC din septembrie 2010, intitulat “Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies”, “prevalența infecției cu virus hepatitic B în populația generală variază larg între statele EU/EFTA, de la 0,1% în Irlanda și Olanda, la peste 7% în estul Turciei. Tarile din sudul și estul EU și țările asociate și candidate din această regiune (ex. Turcia, România, Bulgaria și Grecia) au o prevalență mai mare decât cele din nordul și vestul EU.” Potrivit aceluiași raport, “prevalența infecției cu virus hepatitic C în populația generală variază larg de la o țară la alta, de la 0,4% în Suedia, Germania și Olanda, până la peste 20% într-o regiune a Italiei. În general, țările din partea de sud au o prevalență mai mare comparativ cu cele din nordul și vestul EU.” România are o prevalență ridicată* atât pentru infecția cu virus hepatitic B, cât și pentru infecția cu virus hepatitic C.

Valoarea indicată, în același raport, pentru prevalența AgHBs în populația generală din România, în anul 2002, erade 5,6% iar pentru cea a Ac anti-HCV în populația generală, în perioada 2006-2008, de 3,5%

În prezent, nu există date certe cu privire la numărul persoanelor infectate cu VHC din țara noastră, deoarece nu au fost implementate programe sistematice de depistare activă, iar raportările din sistemul informațional de rutină sunt fragmentare.

Sistemul informațional de rutină se bazează pe raportarea hepatitelor acute tip B și C, în conformitate cu H.G. nr. 589/20071 și OMS nr. 1466/20082.

Conform planului strategic de combatere a hepatitei virale pentru următorii ani, un rol important în managementul pacienților cu hepatita C este reprezentat de accesul rapid pentru noi molecule EMEA aprobate pan-genotipice prin



inclusiunea în lista de compensare, accesul simplificat la tratament pentru pacienții VHC, punerea în aplicare a registrului național și a dosarului electronic al pacientului în vederea obținerii unei monitorizări corecte.

5. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru hepatitele cronice de etiologie virală compensat în România se regăsește în HG Nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizat în 14 octombrie 2019 în secțiunea:

- **C1, G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D, totalizând 15 de DCI-uri:**

G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D

1	Ribavirinum**1	J05AB04
2	Lamivudinum**1 (concentrații de 5 mg/ml, 100 mg)	J05AF05
3	Adefovirum dipivoxilum**1	J05AF08
4	Entecavirum**1	J05AF10
5	Filgrastimum (G-CSF)**	L03AA02
6	Interferonum alfa-2a**1	L03AB04
7	Interferonum alfa-2b**1	L03AB05
8	Peginterferon alfa-2b**1	L03AB10
9	Peginterferon alfa-2a**1	L03AB11
10	Amantadinum**	N04BB01
11	Tenofovirum disoproxil**1	J05AF07
12	Combinatii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum **1 β)	J05AP53
13	Dasabuvirum **1 β	J05AP09
14	Combinatii (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)**1 β	J05AX65
15	Combinatii (Elbasvirum + Grazoprevirum) **1 β	J05AP54

- **C1, G7 Ciroza hepatică, totalizând 19 de DCI-uri:**

G7 Ciroza hepatică

1	Lactulosum	A06AD11
2	Rifaximinum	A07AA11
3	Furosemidum	C03CA01
4	Spironolactonum	C03DA01
5	Prednisolonum	H02AB06
6	Ribavirinum**1	J05AB04
7	Lamivudinum**1 (concentrații de 5 mg/ml, 100 mg)	J05AF05
8	Adefovirum dipivoxilum**1	J05AF08
9	Entecavirum**1	J05AF10
10	Filgrastimum (G-CSF)**	L03AA02
11	Interferonum alfa-2a**1	L03AB04
12	Interferonum alfa-2b**1	L03AB05
13	Peginterferon alfa-2b**1	L03AB10
14	Peginterferon alfa-2a**1	L03AB11
15	Amantadinum**	N04BB01
16	Combinatii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum **1 β)	J05AP53
17	Dasabuvirum **1 β	J05AP09
18	Combinatii (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)**1 β	J05AX65



19	Combinatii (Elbasvirum + Grazoprevirum) **1 β	J05AP54
----	---	---------

6. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL INFECTIEI HCV

Conform ghidului Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice privind „Tratamentul Hepatitei C” publicat în 2018, scopul principal al terapiei antivirale pentru hepatita cu virus C este eradicarea infecției, pentru a prevenirea complicațiile hepatice și extrahepatice ale infecției cu HVC, îmbunătățirea calității vieții și prevenirea transmiterii infecției cu virus hepatitic C.

Din anul 2018 și până în prezent, datorită eficacității virologice, ușurinței în utilizare, siguranței și tolerabilității, regimurile pe bază de DAF fără interferon, fără ribavirină, sunt cele mai bune opțiuni la pacienții infectați cu VHC fără ciroză (și la cei cu compensare [Child-Pugh A] și ciroza decompensată [Child-Pugh B și C]), incluzând pacienții „naivi cu tratament” (definiți ca pacienți care nu au fost niciodată tratați pentru infecția lor cu VHC) și pacienți cu „tratament” (definit ca pacienți tratați anterior cu IFN-aand ribavirină pegilată; IFN-a pegilată, ribavirină și sofosbuvir; sau sofosbuvir și andribavirină). Indicațiile depind de genotipul / subtipul HCV, severitatea bolii hepatice și / sau terapia anterioară . Indicațiile sunt aceleași la pacienții infectați cu VHC monoinfecțati și infectați cu HIV. În orice caz, este posibil să fie necesare modificări ale tratamentului sau ajustări ale dozei, din cauza interacțiunilor medicamentoase.

Astfel:

Medicamentele recomandate in Europa pentru VHC sunt enumerate in urmatorul tabel :

Medicament	Prezentare	Doza
Medicamente pangenotipice sau combinatii de medicamente:		
Sofosbuvir	Comprimate 400 mg	1 comprimat/zi
Sofosbuvir/velpatasvir	Comprimate 400 mg SOF/100 mg VEL	1 comprimat/zi
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Comprimate 400 mg SOF/100 mg VEL/100 mg VOX	1 comprimat/zi
Glecaprevir/pibrentasvir	Comprimate 100 mg/40 mg	3 comprimate/zi
Medicamente pentru Genotipuri specifice sau combinatii de medicamente:		
Sofosbuvir/ledipasvir	Comprimate 400 mg/90 mg	1 comprimat/zi
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Comprimate 75 mg/12.5 mg/50 mg	2 comprimate/zi
Dasabuvir	Comprimate 250 mg	2 comprimate/zi
Grazoprevir/elbasvir	Comprimate 100 mg/50 mg	1 comprimat/zi

Schemele terapeutice abordate în prezent, sunt individualizate în funcție de genotip.



Tabel 1 Recomandări pentru tratamentul pacienților HCV-mono infectați sau coinfecțați cu HCV/HIV cu HCC fără ciroză incluzând tratamentul pacienților naivi și al celor cu tratament antiviral anterior (pacienți tratați anterior cu PegIFN- α și ribavirin; PegIFN- α , ribavirin și sofosbuvir; sau sofosbuvir și ribavirin).

Pacienți	Tratament anterior	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+D SV
Genotip 1a	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	8-12 săpt.	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
Genotip 1b	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	8-12 săpt.	8 săpt. (F0-F2) 12 săpt. (F3)	8 săpt. (F0-F2) 12 săpt. (F3)
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
Genotip 2	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 3	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 4	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 5	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu



	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 6	naiv	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu

DAA, antivirale cu acțiune directă; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, Virus hepatitic C; HIV, virus imunodeficienței umane; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir; săpt., săptămâni.

Tabel 2 Recomandări pentru tratamentul pacienților HCV-mono infectați sau coinfectați cu HCV/HIV cu HCC cu ciroză compensată Child-Pugh A incluzând tratamentul pacienților naivi și al celor cu tratament antiviral anterior (pacienți tratați anterior cu PegIFN- α și ribavirin; PegIFN- α , ribavirin și sofosbuvir; sau sofosbuvir și ribavirin).

Pacienți	Tratament anterior	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+D SV
Genotip 1a	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
Genotip 1b	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
Genotip 2	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 3	naiv	Nu	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu



	Tratament antiviral anterior	Nu	16 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu
Genotip 4	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (HCV-ARN<800.000 UI/ml)	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 5	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
Genotip 6	naiv	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	Tratament antiviral anterior	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu

DAA, antivirale cu acțiune directă; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, Virus hepatitic C; HIV, virus imunodeficienței umane; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir; săpt., săptămâni.

7. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

7.1 HAS

Produsul Maviret a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 06 Decembrie 2017.

Comitetul a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic** estimat al acestui produs (SMR) **este important.**
- Comisia consideră că medicamentul Maviret, la fel ca și celelalte combinații de antivirale cu acțiune directă disponibile (EPCLUSA, HARVONI, VIEKIRAX, EXVIERA), aduce un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) în tratamentul pacienților adulți infectați cu genotipurile 1 la 6 cu VHC.
- Comisia de Transparență a recomandat includerea Maviret în sistemul de compensare.

Studiile efectuate au demonstrat:

- eficacitatea virologică pangenotipică semnificativă (> 90%), cu o durată de tratament de 8 până la 12 săptămâni pentru majoritatea pacienților fără ciroză sau cu ciroză compensată (doar Child-Pugh A),
- eficacitatea semnificativă în populații specifice, cum ar fi pacienții cu insuficiență renală sau hemodializă pentru care alternativele sunt limitate,



- profilul său de toleranță și rezistență satisfăcător, dar cu un potențial semnificativ pentru interacțiuni medicamentoase,
- existența alternativelor care permit de asemenea, un tratament scurt (8 până la 12 săptămâni) fără adăugarea de ribavirină.

7.2 NICE

Raportul NICE evidențiază că DCI Combinații (Glecaprevirum + Pibrentasvirum) **este recomandat**, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratarea hepatitei cronice C la adulți, numai dacă compania furnizează medicamentul la același preț sau mai mic decât cel convenit cu unitatea de medicamente comerciale.

Se recomandă ca decizia de tratare și prescriere a deciziilor să fie luată de echipe multidisciplinare din rețelele operaționale de livrare instituite de NHS Anglia, pentru a acorda prioritate tratamentului pentru persoanele cu cea mai mare nevoie clinică nesatisfăcută.

Combinația Glecaprevir + Pibrentasvir este potrivită pentru toate genotipurile și are o durată mai scurtă de tratament decât majoritatea celorlalte tratamente antivirale cu acțiune directă.

Studiile clinice arată că combinația Glecaprevir + Pibrentasvir este eficientă pentru tratarea hepatitei cronice C la toate genotipurile. A existat doar un studiu care a comparat direct combinația Glecaprevir + Pibrentasvir cu alte regimuri antivirale cu acțiune directă, dar compararea brațelor individuale ale studiilor clinice ale altor antivirale cu acțiune directă sugerează că combinația Glecaprevir + Pibrentasvir funcționează precum și cele mai multe medicamente antivirale cu acțiune directă pe care NICE le recomandă deja pentru tratarea hepatitei C.

Analiza arată că estimările rentabilității pentru combinația Glecaprevir + Pibrentasvir la toate populațiile sunt substanțiale ceea ce NICE consideră de obicei acceptabil. Prin urmare, este recomandat pentru tratarea hepatitei cronice C.

Dovada clinică cheie pentru combinația Glecaprevir + Pibrentasvir a provenit din 7 studii clinice. Doar 1 studiu a inclus un comparator activ (glecaprevir – pibrentasvir în comparație cu sofosbuvir-daclatasvir). Un proces a fost controlat placebo, iar cele 5 studii rămase nu au avut un comparator. Studiile au inclus persoane care nu au avut tratament pentru hepatita C și persoane a căror hepatită C nu a răspuns în mod adecvat la tratamentul pe bază de interferon sau sofosbuvir plus ribavirină. Rezultatele au arătat că pentru toate genotipurile, indiferent de stadiul de ciroză sau istoricul tratamentului, rata răspunsului virologic susținut la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului a variat de la 87,5% la 100,0%. ERG a remarcat că numărul de pacienți în studiile a fost scăzut și doar 4 din cele 24 de subgrupuri au inclus mai mult de 100 de pacienți, ceea ce provoacă o incertitudine considerabilă în ratele de răspuns virologic susținute. Comitetul a fost conștient de faptul că numărul de pacienți ar fi scăzut în unele subgrupuri din cauza incidenței scăzute a bolii anumitor genotipuri. Experții clinici au declarat că glecaprevir – pibrentasvir este considerat similar în ceea ce privește eficacitatea noilor medicamente antivirale cu acțiune directă. Comitetul a concluzionat că glecaprevir-pibrentasvir este eficient pentru tratarea hepatitei cronice C în toate subgrupurile și în toate genotipurile.

Folosind reducerile de preț confidențiale pentru combinația Glecaprevir + Pibrentasvir și comparatorii săi (acolo unde este cazul), rezultatele au arătat că combinația Glecaprevir + Pibrentasvir a fost cel mai eficient tratament din toate grupele (cu raporturi incrementale cost-efective [ICER]) substanțial sub 20.000 lire sterline pe calitate -anul de



viață ajustat [QALY] câștigat), cu excepția persoanelor cu genotipul 4 HCV netratat fără ciroză. În acest grup, glecaprevir – pibrentasvir a fost cel mai ieftin tratament cu QALY-ul total cel mai mic.

Analiza sensibilității determinate a companiei a arătat că modelul a fost determinat în primul rând de ratele de răspuns virologic susținute, pe care comitetul le-a încheiat anterior a dus la incertitudine în model. Comitetul a fost conștient de faptul că rata răspunsului virologic susținut obișnuit informați această analiză a subgrupului (genotipul netratat 4 HCV fără ciroză) s-a bazat pe un număr mic de pacienți și a fost mai mic decât cele utilizate pentru comparatori. Experții clinici au afirmat că glecaprevir-pibrentasvir este considerat similar în eficacitate cu noile medicamente antivirale cu acțiune directă și au considerat că orice diferență în rata de răspuns virologic susținută a fost probabil rezultatul numărului mic de pacienți din grup.

Comitetul a reamintit comentariile experților clinici conform cărora combinația Glecaprevir + Pibrentasvir este probabil să fie eficientă în toate subgrupurile, indiferent de genotip, istoricul tratamentului sau starea de ciroză.

De asemenea, a amintit că utilizarea combinației Glecaprevir + Pibrentasvir a fost cel mai eficient tratament din toate celelalte subgrupuri de genotip 4. În plus, din cauza numărului mic de pacienți cu persoane cu genotipul 4 VHC, acesta a acceptat anterior ratele de răspuns virologic susținute de la genotipul 1 ca reprezentant pentru ratele de genotip 4 în unele evaluări ale hepatitei C.

Prin urmare, în raport cu dovezile disponibile, comitetul a considerat că glecaprevir-pibrentasvir ar fi la fel de rentabil pentru tratarea genotipului 4, tratat anterior cu hepatita C cronică la persoanele fără ciroză.

Comitetul a concluzionat că combinația Glecaprevir + Pibrentasvir ar putea fi recomandat în cadrul autorizației sale de introducere pe piață ca o utilizare eficientă din punct de vedere al costurilor al resurselor NHS pentru tratarea hepatitei C.

Îndrumările anterioare de evaluare a tehnologiei NICE privind hepatita C au inclus recomandări privind tratamentul și prescrierea deciziilor din cauza constrângerilor de capacitate din NHS. Experții clinici au declarat că multe persoane eligibile pentru tratament, în special persoane cu ciroză, au fost acum tratate, creând o capacitate suplimentară de a trata mai mult. Experții clinici au afirmat, de asemenea, că administrarea de medicamente mai accesibile cu durate de tratament mai scurte creează, de asemenea, o capacitate suplimentară. Cu toate acestea, NHS England a comentat că există o valoare considerabilă în recomandarea echipelor multidisciplinare din rețelele de livrare operațională să acorde prioritate tratamentului pentru persoanele cu cea mai mare nevoie clinică nesatisfăcută. NHS England consideră că restricțiile de capacitate din NHS nu s-au schimbat suficient și că neinclusiunea acestei recomandări ar crea provocări majore. În echilibru, comitetul a acceptat că este necesar să se includă recomandarea privind tratamentul și deciziile de prescriere ca în orientările NICE anterioare privind tratamentele cu hepatită C.

Comitetul a analizat dacă combinația Glecaprevir + Pibrentasvir poate fi considerat inovator și dacă analiza economică a companiei a surprins toate beneficiile asociate sănătății. Comitetul a fost de acord cu compania că nu este nevoie de regimuri fără interferoni pentru tratarea persoanelor cu hepatită C genotip 3 tratate anterior, în special a celor cu insuficiență renală severă. Cu toate acestea, comitetul a concluzionat că a luat în calcul aceste avantaje potențiale atunci când a luat în considerare eficacitatea din punct de vedere al costului glecaprevir – pibrentasvir.

Comitetul a remarcat potențialele probleme de egalitate ridicate în timpul procesului de abordare a NICE, că există proporțional mai multe persoane din grupurile etnice asiatice și minoritare și mai multe persoane care injectează droguri, care au genotipul 3 sau genotipul 4 VHC decât alte genotipuri VHC. După ce a decis că combinația Glecaprevir



+ Pibrentasvir ar trebui recomandat pentru toate genotipurile, comitetul a convenit că recomandările sale pentru aceste grupuri nu vor avea un efect diferit asupra persoanelor protejate de legislația privind egalitatea decât asupra populației mai largi.

7.3 IQWiG

În conformitate cu §35a din Codul Social (SGB) Cartea V, Comisia Federală Comună (GBA) a comandat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) evaluarea beneficiului combinației de medicamente (GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR) (GLE/PIB). Dosarul a fost înaintat IQWiG la 01.08.2017.

Scopul prezentului raport îl constituie evaluarea beneficiului suplimentar GLE/PIB în comparație cu tratamentul comparativ adecvat al adulților cu hepatită cronică C (CHC).

Stabilirea tratamentului comparativ adecvat al G-BA pentru pacienți cu CHC dă naștere următoarelor problematici.

Pe baza rezultatelor prezentate, probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar al combinației de substanțe active GLE / PIB în comparație cu tratamentul comparativ adecvat, sunt evaluate după cum urmează:

Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) – probabilitatea și amploarea beneficiilor suplimentare

Indicație	Tratament comparativ adecvat	Probabilitatea și amploarea beneficiilor suplimentare
CHC genotip 1b	Fără ciroză - Ledipasvir/Sofosbuvir sau - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (eventual plus ribavirină) Cu ciroză compensată - Ledipasvir/Sofosbuvir	Beneficiu suplimentar nedovedit
CHC genotip 2b	Fără ciroză sau cu ciroză compensată - Sofosbuvir plus ribavirină sau <input type="checkbox"/> Sofosbuvir/Velpatasvir <input type="checkbox"/>	Beneficiu suplimentar nedovedit
CHC genotip 3b	Fără ciroză sau cu ciroză compensată - Sofosbuvir plus ribavirină sau <input type="checkbox"/> Sofosbuvir/Velpatasvir <input type="checkbox"/>	Beneficiu suplimentar nedovedit
CHC genotip 4b	Fără ciroză Ledipasvir/Sofosbuvir sau Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus ribavirină	Beneficiu suplimentar nedovedit



	Cu ciroză compensată - Ledipasvir/Sofosbuvir <input type="checkbox"/>	
CHC genotip 5b	Fără ciroză sau cu ciroză compensată Ledipasvir/Sofosbuvir <input type="checkbox"/>	Beneficiu suplimentar nedovedit
CHC genotip 6b	Fără ciroză sau cu ciroză compensată <input type="checkbox"/> - Ledipasvir/Sofosbuvir	Beneficiu suplimentar nedovedit
Sofosbuvir + ribavirină - pacienți pretratați	Tratament specific pacientului, așa cum este prescris de medic, luând în considerare tratamentul (tratamentele) anterior, genotipul și aprobarea respectivă. Posibile rezistențe încrucișate în selecția tratamentului antiviral în special cu inhibitorii de protează, vor fi luate în considerare.	Beneficiu suplimentar nedovedit

a: În fiecare caz, se afișează tratamentul comparativ adecvat specificat de G-BA.

b: Pacienții care nu au fost încă tratați și pacienții cu tratamente anterioare cu excepția celor tratați cu Sofosbuvir + ribavirină; pentru pacienții care au avut un tratament anterior eșuat cu un inhibitor NS3/4A- și/ sau NS5A, nu se recomandă tratamentul cu Glecaprevir/Pibrentasvir conform informațiilor de specialitate.

CHC: hepatită cronică C; G-BA: Comisia Federală Comună; NS3/4A: proteine nestructurale 3 resp. 4A; NS5A: proteină nestructurală 5A

7.4. G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal Comun este publicat raportul de evaluare a medicamentului Maviret, datat 17 Octombrie 2019 care nu menționează **nicio restricție față de RCP** în ceea ce privește rambursarea medicamentului.

8. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus o declarație proprie răspundere susținând un nivel de compensare de 100 % în 27 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Cipru, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovenia, Slovacia, Spania, Suedia, Ungaria.

9. CALCUL COSTURILOR TERAPIEI

Combinații (Glecaprevir + Pibrentasvir)

Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir) 100/40 mg comprimate filmate se prezintă sub forma de ambalare - Cutie cu 4 blist. PVC/PE/PCTFE/Al x 21 comprimate filmate cu un preț de 61910,93 Ron/cutie (preț amănuntul maximal cu TVA) ceea ce înseamnă = 737,034 Ron/cp

Conform RCP-ului, **Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir) 100/40 mg comprimate filmate**, doza de Maviret recomandată este de 300 mg/120 mg (trei comprimate a 100 mg/40 mg), administrată pe cale orală, o dată pe zi (cu alimente), ceea ce înseamnă un cost al terapiei:



1. **pentru 8 săptămâni:** 123821,71 Ron (737,034 Ron/cp x 3cp/zi x 7 zile x 8 săptămâni).
2. **pentru 12 săptămâni:** 185732,57 Ron (737,034 Ron/cp x 3cp/zi x 7 zile x 12 săptămâni).
3. **pentru 16 săptămâni:** 247643,42 Ron (737,034 Ron/cp x 3cp/zi x 7 zile x 16 săptămâni)

10. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1.HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1.NICE – fără restricții comparativ cu RCP	15
2.2.IQWIG/G-BA–a fost evaluat/fara restrictii fata de RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 27 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	70

11. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Combi-nații (Glecaprevirum + Pibrentasvirum)** pentru indicația: „*Tratamentul hepatitei cronice cu virus C (HCC) la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani până la <18 ani*” 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, sublista C, 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, programul G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D.

12. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI *DCI Combi-nații (Glecaprevirum + Pibrentasvirum)* pentru indicația: „*Tratamentul hepatitei cronice cu virus C (HCC) la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani până la <18 ani*”.

Raport finalizat in data de: 04.03.2020

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu