



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: DACLATASVIRUM**

**INDICAȚIA: TRATAMENTUL INFECȚIEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITIC C LA ADULȚI, ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE**

Data depunerii dosarului	20.02.2015
Număr dosar	824

**PUNCTAJ: 60**

---

---



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Daclatasvirum

1.2.1. DC: Daklinza 30mg

1.2.2. DC: Daklinza 60mg

1.3 Cod ATC: J05AX14

1.4. Data eliberării APP: 22 august 2014

1.5. Deținătorul de APP: Bristol - Myers Squibb Pharma Eeig - Marea Britanie

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	30mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x blister clar din policlorura de vinil/policloro-trifluoro-etilena (PVC/PCTFE) /folie protectoare din Al x 28 comprimate filmate in blistere neperforate tip calendar

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	60 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x blister clar din policlorura de vinil/policloro-trifluoro-etilena (PVC/PCTFE) /folie protectoare din Al x 28 comprimate filmate in blistere neperforate tip calendar

1.8. Preț (RON)-pentru ambele concentrații ale medicamentului daclatasvirum

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	46504,85 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1660,8875 RON





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Daklinza este indicat, în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic C (VHC) la adulți.	60 mg o dată pe zi	60 mg o dată pe zi	60 mg o dată pe zi	Tratament cronic

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Pe site-ul autorității competente de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța a fost publicat la data de 6 martie 2015, raportul de evaluare tehnică al medicamentului cu DCI Daclatasvir și denumirea comercială Daklinza, administrat ca tratament al hepatitei cronice virale C, în asociere cu alte medicamente antivirale. Asocierile terapeutice recomandate, conform RCP Daklinza, sunt următoarele:

- pentru genotipul 1 și 4, fără ciroză, este recomandată asocierea daclatasvir și sofosbuvir, timp de 12 săptămâni
- pentru genotipul 1 și 4 cu ciroză compensată, este recomandată asocierea daclatasvir și sofosbuvir, timp de 24 săptămâni
- pentru genotipul 3 cu ciroză compensată și/sau în cazul unui eșec terapeutic este recomandată asocierea daclatasvir, sofosbuvir și ribavirină timp de 24 săptămâni
- pentru genotipul 4 este recomandată asocierea daclatasvir, peg-interferon alfa și ribavirină timp de 24 săptămâni, urmate de asocierea dintre peg-interferon alfa și ribavirină, timp de 24 săptămâni.

Referitor la indicațiile terapeutice menționate în rezumatul caracteristicilor produsului Daklinza, Comisia de Transparență a subliniat următoarele aspecte:

- indicațiile nu vizează pacienții cu genotipul 2, sau pacienții fără ciroză cu genotip 3,
- indicațiile nu vizează pacienții cu genotipurile 5 și 6.

Pentru realizarea analizei tehnice, au fost luate în considerare doar 3 studii clinice, din cele 10 depuse la dosar de către solicitant. Acestea au fost: studiul clinic cu protocol A1444-040, studiul clinic cu protocol A1444-042 și studiul clinic cu protocol A1444-046.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În 6 dintre studiile clinice depuse, nu s-au respectat recomandările din RCP-ul Daklinza (studiul clinic cu protocol AI444-010, studiul clinic cu protocol AI444-011, studiul clinic cu protocol AI444-014, studiul clinic cu protocol AI444-021, studiul clinic cu protocol AI444-022 și studiul clinic cu protocol AI444-031), motiv pentru care acestea nu au intrat în evaluarea tehnică.

Alt studiu depus de către solicitant, studiul clinic de fază III cu protocol ALLY3, care a avut drept obiectiv principal evaluarea eficacității terapiei asociate daclatasvir cu sofosbuvir la pacienții cu HCV genotip 3, nu a fost luat în considerare în evaluarea tehnică întrucât, rezultatele obținute după 4 săptămâni de tratament nu au arătat eficacitatea terapiei administrate.

Comisia de Transparență a analizat studiile clinice cu protocoalele AI 444-040 și AI 444-042 dpdv al eficacității terapiei, apariției rezistenței la tratament și al tolerabilității. Obiectivul principal în ambele studii, a fost obținerea unui răspuns virusologic susținut definit ca ARN VHC < 25UI/ml la sfârșitul a 12 săptămâni de tratament antiviral.

Studiul clinic cu protocol AI 444-040 a fost un studiu de fază II, randomizat, deschis, în care au fost înrolați 211 pacienți infectați cu virusul hepatitic C, care prezentau genotipurile 1, 2 sau 3 și care nu aveau ciroză. Dintre aceștia, o parte erau naivi la tratament și prezentau unul dintre genotipurile 1, 2 sau 3, iar restul au avut eșec postterapeutic la inhibitorii de protează de primă generație (boceprevir sau telaprevir) și prezentau genotipul 1.

Acești pacienți au fost randomizați în 10 grupe, stratificați în funcție de genotip, pentru a primi una din următoarele scheme terapeutice:

1. sofosbuvir, timp de 7 zile, urmat de asocierea sofosbuvir + daclatasvir
2. sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirină

Durata tratamentului administrat a fost de 12 sau 24 de săptămâni, în funcție de grup.

Rezultatele acestui studiu au arătat că 99% dintre pacienții cu **genotipul 1** au prezentat ARN VHC < 25UI/ml la sfârșitul a 12 săptămâni de tratament iar răspunsul virusologic susținut nu a fost influențat de subtipul VHC (1a / 1b), genotipul IL28B, sau utilizarea ribavirinei.

În ceea ce privește **genotipurile 2 și 3**, deși au fost incluși foarte puțini pacienți cu VHC genotip 2 sau 3 în acest studiu, s-a obținut un răspuns virusologic important pentru aceste genotipuri: 25 din 26 de pacienți cu genotip 2 au prezentat un răspuns virusologic susținut și respectiv 16 din 18 pacienți infectați cu VHC genotipul 3 au atins obiectivul principal al studiului.

La pacienții infectați cu VHC genotipul 1 și naivi la tratament, răspunsul virusologic observat în grupul care a primit 12 săptămâni de tratament a fost de similar cu cel observat în grupul care a primit 24 de săptămâni de tratament antiviral.

La pacienții infectați cu VHC genotip 4, eficacitatea a fost extrapolată din datele obținute la pacienții infectați cu VHC genotip 1.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Al doilea studiu clinic cu protocol AI 444-042 a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, placebo controlat în care au fost înrolați 124 pacienți infectați cu virusul hepatitic C **genotipul 4**, diagnosticați cu ciroză compensată și naivi la tratament. Pacienții înrolații au primit unul din următoarele tratamente:

1. daclatasvir + peginterferon alfa+ ribavirină, 24 de săptămâni, urmat sau nu de încă 48 de săptămâni de tratament cu peginterferon alfa+ ribavirină, în funcție de răspunsul la tratament
2. placebo + peginterferon+ ribavirină, 24 de săptămâni, urmat de încă 48 de săptămâni de tratament cu peginterferon+ ribavirină.

Rezultatele studiului au arătat că majoritatea pacienților tratați cu daclatasvir au prezentat un răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni de 86,2%, durata tratamentului fiind de 24 de săptămâni. Asocierea daclatasvirului la dubla terapie peginterferon alfa + ribavirină a dus la o creștere a procentului de răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni de 35% față de răspunsul obținut cu dubla terapie peginterferon alfa + ribavirină.

Cel de-al treilea studiu clinic analizat de către Comisia de Transparență a fost un studiu observațional aflat încă în desfășurare în momentul publicării acestui raport și a furnizat date privind persistența răspunsului la 3 ani după terapia cu daclatasvir. Rezultatele preliminare au fost următoarele:

- după o perioadă de urmărire de 15 luni (de la obținerea RVS12), pacienții care au obținut răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni (RVS12) cu daclatasvir + sofosbuvir ( $\pm$  ribavirină), nu au prezentat nici o recidivă
- după o perioadă de urmărire de 22 luni (de la obținerea RVS12), pacienții care au obținut răspuns virusologic susținut la 12 săptămâni (RVS12) cu daclatasvir + peginterferon + ribavirină, au prezentat recidive în 1% din cazuri.

În urma evaluării tehnice, Comisia de Transparență din Franța a decis că **beneficiul terapeutic** adus de daclatasvir, în indicația menționată mai sus este **important** și a acordat la data de 17 decembrie 2014 avizul favorabil pentru includerea daclatasvirului pe lista medicamentelor aprobate pentru utilizare de către spitale și diverse servicii publice din Franța în indicația și doza menționate în rezumatul caracteristicilor produsului Daklinza.

Menționăm că în raport sunt specificate ambele concentrații ale medicamentului daclatasvir (30mg și 60mg).

## 2.2. NICE/SMC

Pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri medicale din Marea Britanie nu este publicat raportul de evaluare al medicamentului daclatasvir. Acest raport va fi disponibil în luna august a anului 2015, conform informațiilor publicate pe același site.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentului a fost publicat, la data de 10 noiembrie 2014, raportul de evaluare tehnică al medicamentului daclatasvir, administrat ca tratament al hepatitei C, în asociere cu alte antivirale.

Comisia de experți din cadrul consorțiului a analizat dpdv al eficacității și siguranței 4 studii clinice dar și alte date depuse de solicitant, care nu au fost publicate din motiv de confidențialitate. Cele 4 studii clinice analizate sunt: studiul clinic cu protocol AI 444-040, studiul clinic cu protocol AI 444-042, studiul clinic cu protocol AI 444-010 și studiul clinic cu protocol AI 444-046. În urma evaluării datelor de eficacitate și siguranță dar și a realizării analizei farmaco-economice, s-a decis că medicamentul daclatasvir poate fi administrat doar la anumite categorii de pacienți diagnosticați cu virusul hepatitic C:

- pacienți care prezintă fibroză semnificativă, cu scor Metavir F3 și F4
- pacienți care prezintă ciroză compensată.

Acest raport cu nr. 1002/2014 menționează ambele concentrații ale medicamentului daclatasvir (30mg și 60 mg) și include avizul favorabil acordat la data de 10 octombrie 2014 pentru utilizarea restrictivă în terapia hepatitei C.

### 2.3. IQWIG/G-BA

La data de 27 noiembrie 2014 pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania a fost publicat raportul de evaluare al medicamentului daclatasvir. În acest raport se menționează că solicitantul nu a depus suficiente date pentru a putea fi efectuată o analiză a beneficiului terapeutic adițional. Comparatorii potriviți pentru medicamentul daclatasvir au fost propuși de către Comitetul Federal Comun din Germania, pentru fiecare genotip.

Raportul prezintă și două studii clinice depuse de către solicitant: studiul clinic cu protocol AI 444-010 și studiul clinic cu protocol AI 444-042, nici unul dintre ele nefiind luat în considerare în vederea stabilirii beneficiului terapeutic suplimentar adus de daclatasvir, față de comparatori. Rezultatele studiului clinic cu protocol AI 444-010 au fost declarate eronate chiar de către solicitant și au fost însoțite de recomandarea de a nu fi luate în considerare în procesul de evaluare. În schimb, studiul clinic cu protocol AI 444-042 a fost analizat de către comisia de experți din Germania, iar rezultatele au fost următoarele:

- în studiu s-au folosit criterii neadecvate de întrerupere a tratamentului cu medicamentele de investigație clinică
- există proporții diferite de rezultate care lipsesc, între cele două brațe de tratament în ceea ce privește răspunsul virusologic susținut la 24 de săptămâni, ceea ce face imposibilă interpretarea rezultatelor studiului.

Concluzia acestui raport a fost că nu s-a putut demonstra existența unui beneficiu adițional adus de medicamentul daclatasvir față de comparatorii propuși de Comitetul Federal Comun.



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Experții din cadrul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania recomandă ca stabilirea unui eventual beneficiu suplimentar (dpdv economic) să fie efectuată de către experții din cadrul Comitetului Federal Comun.

Menționăm că la data întocmirii acestui raport, pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania nu a fost publicat nici un raport de evaluare tehnică pentru medicamentul cu DCI daclatasvirum.

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere, medicamentul daclatasvir este rambursat în 11 țări ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Luxemburg, Norvegia, Olanda, Spania, Suedia și Marea Britanie.

Solicitantul a depus dovezile compensării medicamentului daclatasvir în țările membre UE. Conform acestui document toate țările enumerate mai sus rambursează acest medicament în procent de 100%.

### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL HEPATITEI C ȘI DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTELOR

Conform ghidului Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice privind „Tratamentul Hepatitei C” publicat în aprilie 2014, scopul principal al terapiei antivirale pentru hepatita cu virus C este eradicarea infecției. Infecția este eradicată la mai mult de 99% dintre pacienții care obțin un răspuns virusologic susținut. Acesta este definit prin absența detectării ARV VHC după 12 sau 24 săptămâni de tratament antiviral. La pacienții fără ciroză răspunsul virusologic susținut se asociază în general cu rezoluția bolii hepatice. În schimb, la pacienții diagnosticați cu ciroză persistă riscul complicațiilor severe; totuși fibroza hepatică poate regresa și implicit riscul complicațiilor hepatice scade.

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

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

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



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

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

1. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 1)
2. peginterferon alfa + ribavirină + simeprevir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 1)
3. **peginterferon alfa + ribavirină + daclatasvir, timp de 24 de săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)\***
4. ribavirină + sofosbuvir, timp de 24 de săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 2)
5. sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirină, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
6. **sofosbuvir + daclatasvir, timp de 12 săptămâni, pentru pacienții naivi la tratament sau 24 de săptămâni, la pacienții pretratați (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).\*\***

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

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

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

Pentru hepatita cronică cu virus C, genotipul 1, subtipul a, asocierea peginterferon alfa + ribavirină + daclatasvir nu este recomandată (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).

Precizăm că în România predomină hepatita cronică cu virus C genotipul 1, subtipul b la 93,46% dintre pacienți, iar genotipul 1 este identificat la 99,13% dintre pacienții români, conform articolului publicat în 2009 în Jurnalul Bolilor Digestive și Hepatice, de către prof. dr. Mircea Grigorescu, de la Spitalul Clinic de Urgență "Prof. Dr. Octavian Fodor" din Cluj-Napoca.

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

Rezultatele preliminare din studiile clinice nu au indicat existența unui beneficiu terapeutic adițional adus de asocierea ribavirinei la dubla terapie sofosbuvir (400mg/zi) cu daclatasvir (60mg/zi). Totuși această asociere poate fi luată în considerare în cazul pacienților la care există un răspuns slab la terapia antivirală și în special





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

*la pacienții diagnosticați cu ciroză sau la pacienții care nu au răspuns la terapiile anterioare (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).*

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

1. ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 1), cu posibilitatea de continuare a terapiei până la 16 sau 20 săptămâni, pentru pacienții cu ciroză (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
2. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).

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

1. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 2)
2. ribavirină + sofosbuvir, timp de 24 săptămâni (grad de recomandare A, nivel de evidență 2)
3. **sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirină, timp de 12 săptămâni, pentru pacienții naivi la tratament sau 24 de săptămâni, la pacienții pretratați (grad de recomandare B, nivel de evidență 1).\***

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

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

1. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
2. peginterferon alfa + ribavirină + simeprevir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
3. **peginterferon alfa + ribavirină + daclatasvirul, timp de 24 de săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)\***
4. ribavirină + sofosbuvir, timp de 24 de săptămâni (grad de recomandare C, nivel de evidență 2)
5. sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirină, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 2)
6. **sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirină, timp de 12 săptămâni, pentru pacienții naivi la tratament sau 24 de săptămâni, la pacienții pretratați (grad de recomandare B, nivel de evidență 2).\*\***



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

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

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

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

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

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

1. peginterferon alfa + ribavirină + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
2. ribavirină + sofosbuvir, timp de 24 săptămâni (grad de recomandare C, nivel de evidență 2).

#### **Alte recomandări incluse în ghidul european sunt:**

1. tratamentul antiviral trebuie prioritizat la pacienții care prezintă fibroză hepatică semnificativă, respectiv un scor Metavir F3 sau F4 (grad de recomandare A, nivel de evidență 1)
2. tratamentul antiviral este justificat la pacienții cu fibroză hepatică moderată, scor Metavir F2 (grad de recomandare A, nivel de evidență 2)
3. indicarea terapiei antivirale și momentul inițierii tratamentului antiviral pot fi individualizate pentru pacienții care nu prezintă fibroză hepatică sau care prezintă un grad mic de fibroză hepatică, scor Metavir F0 și F1 (grad de recomandare B, nivel de evidență 1)
4. terapia antivirală fără interferon sau ribavirină trebuie luată în considerare la pacienții cu ciroză decompensată la care se recomandă un transplant hepatic (grad de recomandare A, nivel de evidență 1)
5. indicațiile tratamentului hepatitei virale C în cazul pacienților co-infecțați VHC/HIV sunt identice cu cele pentru pacienții infectați doar cu VHC (grad de recomandare A, nivel de evidență 1)
6. se aplică aceleași scheme terapeutice pentru hepatita virală C, pacienților co-infecțați VHC/HIV sau infectați doar cu VHC (grad de recomandare A, nivel de evidență 1)



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

7. doza zilnică de daclatasvir trebuie redusă la jumătate în cazul pacienților co-infecțai VHC/HIV care primesc asocierea terapeutică atazanavir + ritonavir și respectiv crescută la 90 mg pentru cei care primesc efavirenz (*grad de recomandare B, nivel de evidență 2*)
8. pentru pacienții care prezintă eșec terapeutic cu o schemă de tratament care conține un singur agent cu acțiune directă, precum sofosbuvir, simeprevir, boceprevir sau telaprevir se recomandă terapia asociată sofosbuvir + daclatasvir (*grad de recomandare B, nivel de evidență 1*)
9. pentru pacienții care prezintă eșec terapeutic cu o schemă de tratament care conține daclatasvir ca singur agent cu acțiune directă, se recomandă terapia asociată sofosbuvir + simeprevir, schemă terapeutică aplicabilă doar pentru genotipurile 1 sau 4 (*grad de recomandare B, nivel de evidență 1*), întrucât eșecul terapiei cu daclatasvir se însoțește de dezvoltarea rezistenței la acest tratament antiviral
10. daclatasvirul în asociere cu sofosbuvir și ribavirină, schemă administrată anterior efectuării transplantului hepatic sau renal, se recomandă ca terapie de prevenție a recurențelor infecției cu VHC posttransplant
11. în cazul infecției virale cu VHC posttransplant hepatic se poate administra terapia asociată cu daclatasvir.

Ghidul american intitulat „*Recomandări pentru testarea, conduita terapeutică și tratamentul Hepatitei C*”, publicat în anul 2014, nu recomandă terapia cu daclatasvir, întrucât acest medicament nu a primit aprobarea de punere pe piața în SUA.

Însă, ghidul prezintă 3 studii clinice în care s-a administrat daclatasvir cu rezultate încurajatoare în ceea ce privește eficacitatea și siguranța terapiei antivirale.

Unul dintre ele este un studiu de farmacocinetică, eficacitate, siguranță și tolerabilitate în care s-a testat asocierea simeprevir + daclatasvir + ribavirină la pacienții cu hepatită cronică recurentă cu virus C, genotip 1b, care au fost supuși unui transplant hepatic (studiul este încă în desfășurare).

Al doilea studiu clinic menționat este un studiu de fază III, cu protocol ALLY 2, în care a fost testată asocierea daclatasvir + sofosbuvir la pacienții co-infecțai HIV/HCV, care prezentau oricare dintre genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 și care erau naivi la tratamentul hepatitei C, sau pretratați.

Al treilea studiu menționat în ghid este studiul clinic de fază III, cu protocol ALLY 3, în care a fost evaluată asocierea daclatasvir cu sofosbuvir la pacienții infectați cu virusul C, genotip 3, naivi la tratament sau pretratați.

#### **Analiza comparativă a costurilor terapiilor utilizate pentru hepatita C**

Pentru realizarea analizei comparative a costurilor terapiilor, solicitantul a propus drept comparator pentru dubla terapie daclatasvir (Daklinza) + asunaprevir (Sunvepra), tripla terapie: telaprevir (Incivo) + peginterferon alfa (Pegasys) + ribavirină (Copegus).



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Menționăm că medicamentul asunaprevir nu a primit autorizație de punere pe piață în România, astfel încât comparația costurilor terapiilor propuse nu se justifică. În plus, comparatorul ales de solicitant nu respectă prevederile OMS 861/2014 (telaprevirul nu este menționat în lista medicamentelor compensate în România).

Așadar, în vederea efectuării analizei comparative a prețurilor terapiilor pentru hepatita cu virus C, vom alege schemele terapeutice menționate în RCP-ul daklinza corespunzătoare genotipului VHC predominant în România (1b), iar drept comparator pentru acestea, dubla terapie: peginterferon + ribavirină, singurul comparator care respectă prevederile OMS 861/2014.

În RCP-ul Daklinza sunt descrise două scheme terapeutice pentru genotipul 1 al VHC:

1. daclatasvir + sofosbuvir, timp de 12 săptămâni
2. daclatasvir + sofosbuvir, timp de 24 săptămâni.

Pentru calculul costurilor terapiilor, vom alege medicamentele cu cel mai mic preț din Catalogul Național al Prețurilor pentru Medicamentele de Uz Uman autorizate pentru a fi Puse pe Piață (CANAMED) ediția 2015.

#### Daclatasvirum

Medicamentul Daklinza de 60 mg este comercializat în cutie x blister clar din policlorura de vinil/policloro-trifluoro-etilena (PVC/PCTFE) /folie protectoare din Al x 28 comprimate filmate în blistere neperforate tip calendar și are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 46504,85 RON (1660,8875 RON/comprimat).

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

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

Prin urmare, costul terapiei pentru 12 săptămâni este **139514,55** RON (1660,8875 x 7 x 12), iar pentru 24 săptămâni este **279029,1** RON (1660,8875 x 7 x 12 x 2).

#### Sofosbuvirum

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

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

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

Prin urmare, costul terapiei pentru 12 săptămâni este **221802** RON (2640,5 x 7 x 12), iar pentru 24 săptămâni este RON **443604** (2640,5 x 7 x 12 x 2).

Așadar, costul terapiei asociate daclatasvirum + sofosbuvirum, pentru 12 săptămâni este de **361.316,55** RON, iar pentru 24 de săptămâni este **722.633,1** RON.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

#### Peginterferonum

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

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

#### Ribavirinum

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

#### Calculul costurilor dublei terapii (Pegasys + Rebetol)

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

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

- pacienții care prezintă **genotip 1 HVL ( $= > 800000$  UI/ml)** cu RVR sau **genotip 1 sau 4 fără RVR**: 180 mcg peginterferonum alfa-2a + 1000 mg ribavirinum (pacienți care au o greutate < 75 kg) respectiv 1200 mg ribavirinum ( $\geq 75$  kg); tratamentul va avea o durată de 48 săptămâni,

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

#### Calculul costurilor dublei terapii (Pegintron + Rebetol)

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



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

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

#### Genotip 1

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

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

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

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

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

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



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

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

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

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

#### 5.PUNCTAJ

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare precum și conform listei înaintate de către Comitetul pentru stabilirea bolilor transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice stabilită în conformitate cu OMS nr 444/08.04.2015, DCI daclatasvir obține punctajul de 60 puncte ceea ce îi permite includerea condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

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

#### 6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare precum și conform listei înaintate de către Comitetul pentru stabilirea bolilor transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice stabilită în conformitate cu OMS nr 444/08.04.2015, DCI daclatasvirum **întrunește punctajul de admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

#### 7. RECOMANDĂRI

În dosarul de evaluare depus pentru DCI Daclatasvirum la capitolul "Date necesare pentru calcularea costurilor terapiei", Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață a luat în considerare pentru tratamentul pacienților cu hepatică cronică cu virus C un regim terapeutic diferit față de cel



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

din rezumatul caracteristicilor produsului si anume asocierea Daclatasvirum+Asunaprevirum. Precizăm ca DCI Asunaprevirum nu are Autorizație de Punere pe Piață pe teritoriul României si nici al Uniunii Europene, neavând Autorizație de Punere pe Piață emisă de Agenția Europeană a Medicamentului. Totodată nici în rapoartele celorlalte autorități de evaluare a tehnologiilor medicale din țările de referință (HAS – Franța, NICE/SMC – Marea Britanie si IQWIG/GB-A – Germania) nu s-a regasit niciun studiu clinic care sa cuprindă combinația daclatasvirum +asunaprevirum, motiv pentru care recomandăm ca în cazul incheierii acordurilor cost-volum/cost-volum-rezultat, regimurile terapeutice care includ DCI Daclatasvirum să se facă în concordanță cu asocierile prevazute în rezumatul caracteristicilor produsului.

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**

