



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
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 LEDIPASVIR /SOFOSBUVIR

INDICAȚIA:

indicat pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani

Data depunerii dosarului	27.03.2019
Numărul dosarului	22148

Recomandare: Actualizarea protocolului terapeutic de prescriere





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: COMBINATII LEDIPASVIR /SOFOSBUVIR
1.2. DC: Harvoni 90mg/400mg
1.3 Cod ATC: J05AX12
1.4 Data eliberării APP: 17.11.2014
1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences Ireland UC - IRLANDA
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. PEID x 28 compr. film.

- 1.8 Preț actualizat conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468/2018

Prețul pentru Harvoni

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	73943.77 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2640.82 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Harvoni

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Harvoni este indicat pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani	Doza recomandată de Harvoni este de un comprimat administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente	<p>➤ <u>Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste, cu HCC de genotip 1, 4, 5 sau 6 pacienți</u></p> <p><u>A. fără ciroză hepatică</u></p> <p>✚ <u>Harvoni: 12 săptămâni</u></p> <p>Poate fi luată în considerare o durată de 8 săptămâni pentru pacienții cu infecție cu genotip 1, netratați anterior</p> <p><u>B. pacienți cu ciroză hepatică compensată</u></p> <p>✚ <u>Harvoni: + ribavirină timp de 12 săptămâni sau Harvoni (fără ribavirină) timp de 24 săptămâni. - Un tratament cu Harvoni (fără ribavirină) timp de 12 săptămâni poate fi luat în</u></p>



considerare pentru
pacienții la care se
estimează un risc scăzut
de progresie clinică a bolii
și care au opțiuni de
repetare ulterioară a
tratamentului

**C. Pacienți post-transplant
hepatic, fără ciroză hepatică sau
cu ciroză hepatică compensată**

✚ Harvoni + ribavirină timp de
12 săptămâni

Un tratament cu Harvoni (fără
ribavirină) timp de 12 săptămâni
(la pacienți fără ciroză hepatică)
sau timp de 24 săptămâni (la
pacienți cu ciroză hepatică)
poate fi luat în considerare
pentru pacienții care nu sunt
eligibili pentru tratamentul cu
ribavirină sau care sunt
intoleranți la acest medicament

**D. Pacienți cu ciroză hepatică
decompensată indiferent de
statusul transplantului**

✚ Harvoni + ribavirină timp de
12 săptămâni

Un tratament cu Harvoni (fără
ribavirină) timp de 24
săptămâni poate fi luat în
considerare la pacienții care nu
sunt eligibili pentru tratamentul
cu ribavirină sau care sunt
intoleranți la acest
medicament.

- pacienți adulți sau
adolescenți cu vârsta de
12 ani sau peste, cu HCC
de genotip 3

Pacienți cu ciroză hepatică
compensată



și/sau cu eșec al tratamentului anterior

✚ Harvoni + ribavirină: 24 săptămâni

Recomandări privind doza de ribavirină administrată împreună cu Harvoni la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani.

Greutate corporală în kg	Doză de ribavirină*
<47	15 mg/kg și zi
47-49	600 mg/zi
50-65	800 mg/zi
66-74	1000 mg/zi
> sau = 75	1200 mg/zi

*Ribavirină administrată pe cale orală, divizată în două prize, împreună cu alimente.

Grupe speciale de pacienți

- Copiii cu vârsta < 12 ani Siguranța și eficacitatea Harvoni la copii cu vârsta < 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta < 12 ani.

- **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

- **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu a fost evaluată siguranța ledipasvirului/sofosbuvirului la pacienții cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/min și 1,73 m²) sau cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă.

- **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasele A, B sau C conform clasificării Child-Pugh-Turcotte [CPT]). Siguranța și eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului au fost stabilite la pacienții cu ciroză hepatică decompensată

2. CREAREA ADRESABILITĂȚII PENTRU PACIENȚI

Începând din luna aprilie 2017, Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat extinderea populației pentru acest tratament, respectiv adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, conform deciziei EMA/452304/2017.



Recomandarea finală a CHMP din cadrul EMA a fost de aprobare a variației Autorizației de punere pe piață, și respectiv extinderea grupului populațional la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani pe baza datelor farmacocinetice și a rezultatelor de eficacitate și siguranță prezentate în studiul de fază 2.

Se estimează că la nivel global, un număr de 3,5 milioane de copii în vârstă de 1-15 ani, sunt infectați cronic cu VHC. Transmiterea de la mamă la copil este calea principală de infectare, dar și alte surse de infecție pot apărea în unele țări, inclusiv transmiterea nosocomială. Adolescenții sunt supuși riscului prin folosirea drogurilor injectabile. Ratele de transmitere sunt mai mari de la mamele coinfectate HIV-VHC. Toți copiii născuți de femei infectate cu VHC trebuie testați de la vârsta de 18 luni. Ciroza și hepatocarcinomul sunt rare la copii. Comorbiditățile, cum ar fi obezitatea și coinfecția HIV sau HBV, totuși, pot accelera progresia bolii. Afecțiunile hepatice pot evolua în timpul vieții. Persoanele cu talasemie și supraîncărcare cu fier, precum și cele cu infecție concomitentă cu HIV și tumori hematologice sau solide din copilărie care primesc chimioterapie pot dezvolta fibroză hepatică avansată. Obezitatea din copilărie poate contribui la avansarea bolii hepatice. Două studii clinice au arătat o eficacitate ridicată a tratamentelor antivirale cu acțiune directă (AAD) la copii și adolescenți. În primul studiu, 100 de copii infectați cu genotipul 1 HCV au fost tratați cu sofosbuvir și ledipasvir timp de 12 săptămâni. Vârsta medie a fost de 15 ani. Numai 1% dintre aceștia au fost cunoscuți ca având ciroză. 80% dintre pacienți nu au fost tratați anterior. Rata de răspuns virusologic susținut (SVR) a fost de 98%. Valorile ASC și C_{max} pentru sofosbuvir, metabolitul său GS-331007 și ledipasvir la adolescenți, se află în limitele de echivalență farmacocinetică observate în studiile clinice la adulți.

În cel de-al doilea studiu, eficacitatea sofosbuvir și ribavirinei a fost evaluată la 52 de adolescenți tratați anterior și naivi cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani. Vârsta medie a fost de 15 ani ; 26% au fost infectați cu genotipul 2, 71% cu genotipul 3 și 2% cu genotipul 4. Rata RVS a fost de 98%.

În aprilie 2017, EMA a aprobat combinația cu doză fixă de sofosbuvir și ledipasvir (pentru genotipurile 1,4, 5 și 6) pentru adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani sau cu o greutate mai mare de 35 kg cu hepatită cronică C. Astfel, tratamentul pe bază de IFN nu mai este preferat.

Recomandările actuale ale ghidului EASL 2018 sunt :

- Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au fost infectați cu genotipul 1, 4, 5 sau 6 care nu au primit tratament anterior sau au fost tratați, fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) trebuie tratați cu doză fixă de sofosbuvir (400 mg) și ledipasvir (90 mg) timp de 12 săptămâni (B1).
- Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, infectați cu genotipul 2 sau 3, naivi sau tratați anterior, fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A), pot fi tratați cu prudență cu alte tratamente destinate adulților
- La copiii cu vârste mai mici de 12 ani, tratamentul trebuie amânat până la aprobarea AAD, inclusiv a tratamentelor pangenotipice, pentru aceasta grupă de vârstă (B1).



În afară de afecțiunea propriu-zisă de luat în considerare sunt afecțiunile extrahepatice ale infecției cu VHC, riscul de transmitere sau stigmatizarea în societate.

Prin mutarea/adăugarea indicației „, tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani ”, se rezolvă lipsa accesului la tratament a unor categorii de pacienți sau segmente populaționale.

4. TRATAMENTUL HCC CU HARVONI RAMBURSAT IN PREZENT IN ROMANIA

Prevederile Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 actualizat privind tratamentul cu Combinații (Ledipasvirum+Sofosbuvirum) sunt prezentate în cele ce urmează:

1. Criterii de includere

a. Pacienți cu ciroză hepatică stadiul Child-Pugh B și C (scorul > 6 puncte) sau care prezintă unul sau mai multe dintre elementele tipice de decompensare: ascită, icter, encefalopatie hepatică, HDS, sindrom hepatorenal, peritonită bacteriană spontană etc.

b. Pacienți care actualmente nu prezintă semne de decompensare, scorul Child-Pugh este sub 6 puncte dar care au prezentat anterior elementele tipice ale decompensării: ascită, icter, encefalopatie hepatică, HDS, sindrom hepatorenal, peritonită bacteriană spontană etc., sau scorul Child-Pugh a fost mai mare de 6 puncte.

c. Pacienți cu ciroză hepatică severă, care se află pe lista de transplant dar care au scorul MELD < 18 - 20 - vor face tratamentul antiviral înainte de transplant.

d. Pacienți cu ciroză hepatică severă care se află pe lista de transplant hepatic, au scorul MELD > 18 - 20, dar la care durata previzibilă de acces la transplant este mai mare de 6 luni vor face tratamentul antiviral înainte de transplant sub monitorizare strictă, cu întreruperea acestuia în caz de agravarea decompensării.

e. Pacienți cu Cancerul Hepatic grevat pe ciroză care are indicație și este pe lista de transplant hepatic; de asemenea pacienții cu ciroză hepatică decompensată și HCC, care nu sunt pe lista de așteptare pt. TH, nu au boala malignă extrahepatică și au efectuat tratamente loco-regionale (TACE/RFA) sau rezecție hepatică cu răspuns favorabil, fără recidivă și au 6 luni de urmărire post-tratament.

2. Evaluare preterapeutică

a. ARN-VHC (peste limita de detecție de 15 UI/ml) - indiferent de valoare.

b. În prezența semnelor clinice, biologice, imagistice, endoscopice (varice esofagiene) de ciroză - nu este necesară evaluarea fibrozei mai ales dacă sunt prezente și elementele decompensării (ascită, icter, EH, HDS, sindrom Hepato-renal etc). Evaluările actuale sau anterioare (F4) indiferent de metoda folosită vor fi luate în considerare.

c. Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare.



- d. Hemograma
- e. Albumina
- f. Bilirubina totală și conjugată
- g. TP (INR)
- h. Creatinina serică - rata de filtrare glomerulară
- i. Ecografie (ciroză, ascită, noduli)
- j. Examen lichid de ascită la pacienții cu ascita prezentă și care poate fi puncționată (albumină, glucoză, examen citologic, număr elemente și tip (examen cantitativ și calitativ).
- k. AFP
- l. CT/IRM cu substanță de contrast în ultimele 3 luni anterior inițierii terapiei antivirale (obligatoriu a se efectua tuturor pacienților cu ciroză hepatică VHC decompensată clasa Child B/C)
- n. Evaluarea existenței unor infecții concomitente: VHB (AgHBs, Ac anti-HBc); HIV
- o. În caz de suspiciune clinică și/sau biologică se va investiga eventuala existență a unor alte cauze de afectare hepatică, deși nu se contraindică terapia antivirală: consumul excesiv de alcool, sindromul metabolic (NASH), Hepatita autoimună etc.
- p. Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- r. Lista completă a medicamentelor pe care le ia pacientul. Interacțiunile medicamentoase sunt multiple și vor fi evaluate prin consultarea Rezumatul caracteristicilor produsului - Harvoni sau <http://www.hepdruginteractions.org>

3. Criterii de excludere/Contraindicații

- a) Insuficiența renală severă (pacienți în dializa cronică sau cu rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m², creatinina mai mare de 2 mg/dL)
- b) Cancerul hepatic grefat pe ciroză cu excepția HCC tratat prin rezecție sau ablație/TACE la mai puțin de 6 luni de la procedură, sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură
- c) Cancerele în evoluție
- d) Contraindicațiile medicamentoase specifice: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului Harvoni

4. Tratament - Posologie - Durata tratamentului

a. Harvoni (90 mg ledipasvir; 400 mg sofosbuvir) 1 cpr pe zi + **Ribavirina** 600 mg/zi administrată cu alimente. Dacă este bine tolerată, doza de Ribavirina se crește la 2 x 500 mg la pacienții sub 75 Kg respectiv 2 X 600 mg la cei peste 75 Kg.

Durata tratamentului este de 12 săptămâni.



La pacienții la care Hgb scade sub tratament la valori ≤ 10 g/dl se reduce doza de Ribavirină în trepte cu 200 mg la 2 săptămâni. Dacă totuși Hemoglobina continuă să scadă și se menține sub 8,5 g/dl în ciuda reducerii dozelor se întrerupe administrarea de Ribavirină.

Și în acest caz **durata tratamentului rămâne de 12 săptămâni.**

b. Harvoni (90 mg ledipasvir, 400 mg sofosbuvir) fără **Ribavirină** la pacienții cu intoleranță la Ribavirină sau la cei cu Hgb ≤ 10 g/dL la inițierea tratamentului.

Durata tratamentului este de 24 săptămâni.

5. Monitorizarea pacienților.

- Pacienții vor fi urmăriți lunar în cursul tratamentului clinic și biochimic.
- La sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului - evaluare ecografică, calcularea scorurilor Child-Pugh și MELD
- CT sau RMN se va efectua la suspiciunea de HCC clinică și paraclinică.
- Viremia se determină la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- Pacienții coinfectați cu HIV vor fi urmăriți și de medicul de boli infecțioase în evidența căruia se află.
- Creșterea transaminazelor la valori de mai mult de 10 X în cursul tratamentului, ca și alterarea parametrilor de decompensare impun oprirea terapiei.
- Pe durata tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă se poate produce exacerbarea infecției cu virus B. La pacienții cu semne de exacerbare a infecției (creșterea transaminazelor și/sau Viremiei (ADN-VHB) se va face tratament concomitent cu analogi nucleotidici/zidici conform prevederilor protocolului terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică cu virus VHB (LB01B).
- Pacienții vor fi urmăriți după terminarea tratamentului conform protocoalelor de practică medicală pentru cirozele hepatice.

6. Criterii de evaluare a răspunsului terapeutic:

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.

7. Medici prescriptori

Medicii gastroenterologi în relații contractuale cu CAS din centrele: București, Bacău, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Pitești, Sibiu, Târgu Mureș, Timișoara."



5. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, Harvoni este compensat în 15 state membre UE, în regim compensat în indicația completă, respectiv tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani: Bulgaria, Grecia, Slovenia, Ungaria, Spania, Portugalia, Franța, Germania, Luxemburg, Danemarca, Finlanda, Olanda, Suedia, Norvegia, Malta.

6. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor trei criterii:

- **Creare adresabilitate pacienți** – tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani
- **Nivel de compensare similar** – Medicamentul cu DCI Combinații (Ledipasvirum+Sofosbuvirum), DC Harvoni este inclus în H.G. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare compensat în regim de compensare condiționată 100% din anul 2015, în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință G4 Hepatite cronice de etiologie virală B, C și D, poziția 16, notat cu semnul beta (specific contractelor cost-volum-rezultat).
- **Dovada compensării în statele membre UE:** Bulgaria, Grecia, Slovenia, Ungaria, Spania, Portugalia, Franța, Germania, Luxemburg, Danemarca, Finlanda, Olanda, Suedia, Norvegia, Malta.

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 487/2017 care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014, O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul cu **DCI Combinații (Ledipasvirum+Sofosbuvirum)** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adaugare** automată 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.*



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
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

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Presedintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Combinatii (Ledipasvirum+Sofosbuvirum)** cu indicația: „tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani”.

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