

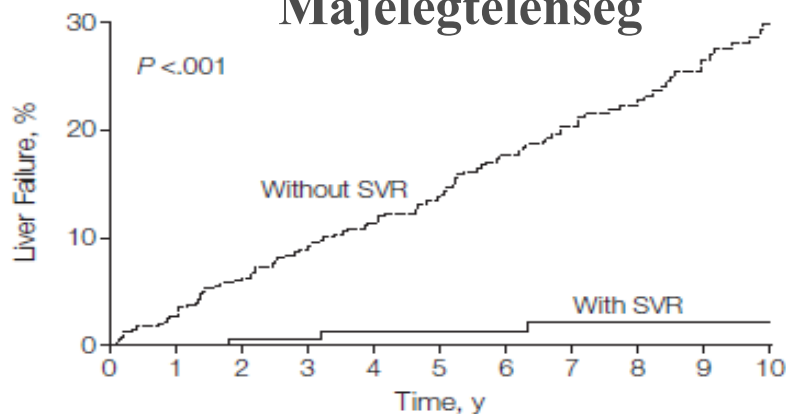
Krónikus vírushepatitiszes betegek kezelésének várható lehetőségei Magyarországon 2015-ben

Hunyady Béla

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár
Pécsi Tudományegyetem, Pécs

SVR jelentősége előrehaladott fibrosisos betegekben

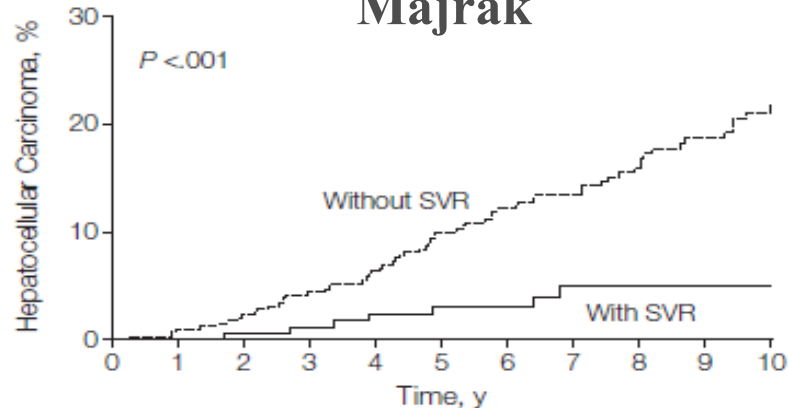
Májelégtelenség



No. at risk

Without SVR	405	384	361	337	314	288	259	216	184	143	113
With SVR	192	180	166	160	152	141	123	88	56	40	28

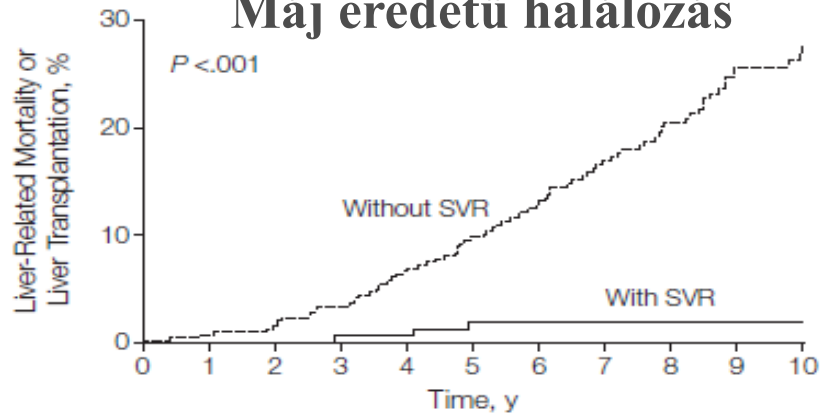
Májrák



No. at risk

Without SVR	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122
With SVR	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27

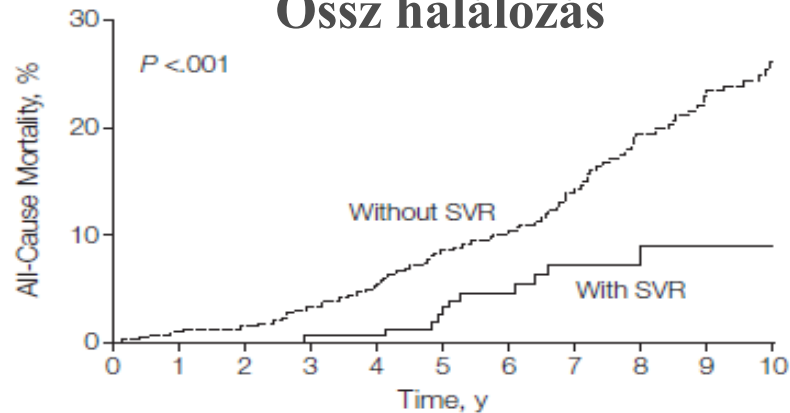
Máj eredetű halálozás



No. at risk

Without SVR	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28

Össz halálozás



No. at risk

Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28

Új HCV elleni szerek

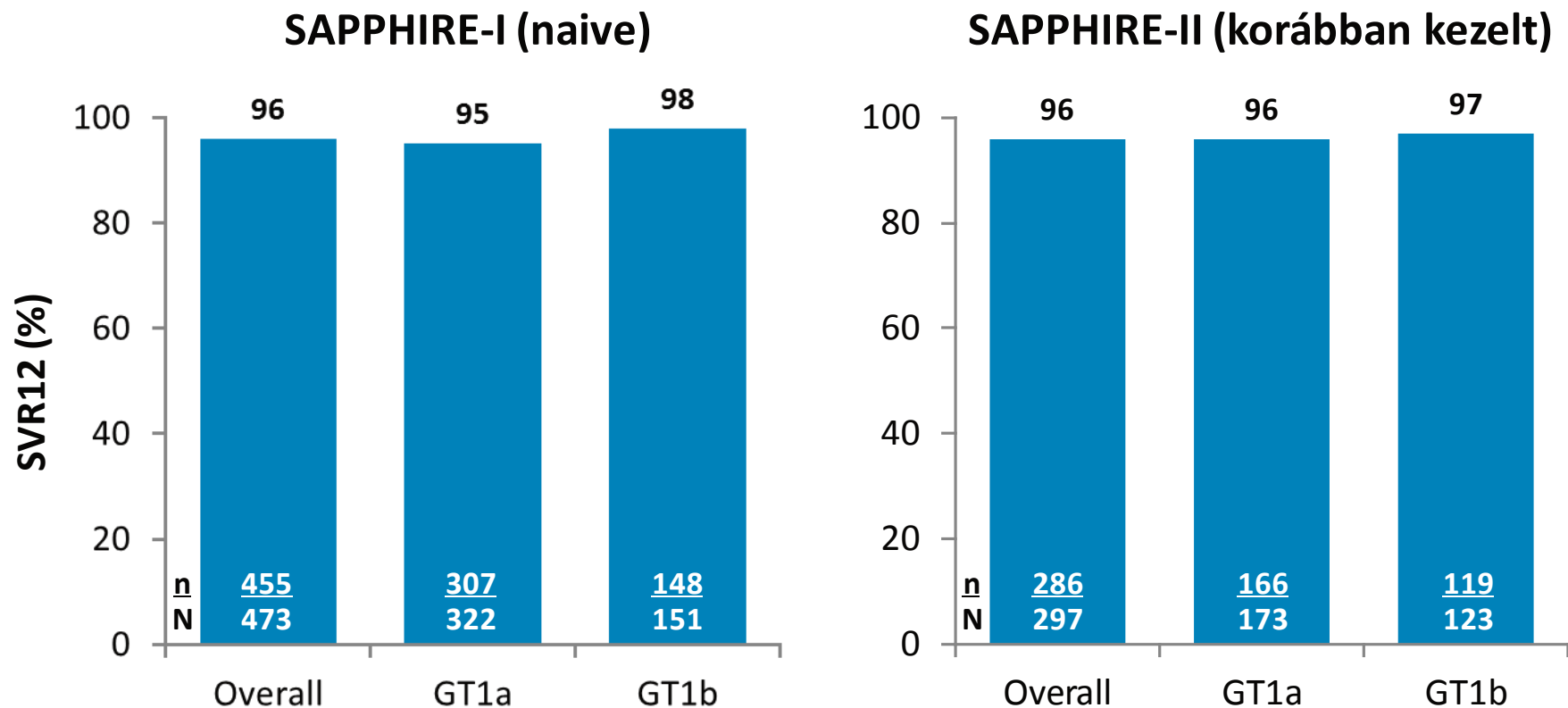
Proteázgátlók		Polimerázgátlók		NS5A-gátlók	
Név	Fejlesztő	Név	Fejlesztő	Név	Fejlesztő
Boceprevir (Victrelis®)	MSD	Sofosbuvir (Sovaldi®)	Gilead	Daclatasvir (Daklinza®)	Bristol-Myers Squibb
Telaprevir (Incivo®)	Janssen				
Simeprevir (Olysio®)	Janssen				
Asunaprevir (Sunvepra®)	Bristol-Myers Squibb				
ABT-450/r	AbbVie	Dasabuvir (ABT-333)	AbbVie	Ombitasvir (ABT-267)	AbbVie
Danoprevir (RG7227)	Genentech	VX-135 (ALS-2200)	Vertex/Alios	Ledipasvir (GS-5885)	Gilead
MK-5172	Merc			MK-8742	Merc
ACH-2684	Achillion	TMC647055	Janssen	GS-5816	Gilead
Sovaprevir (ACH-1625)	Achillion	BMS-791325	Bristol-Myers Squibb	ACH-3102	Achillion
				IDX719	Idenix

INTERFERON-MENTES KEZELÉSEK

AbbVie kombináció

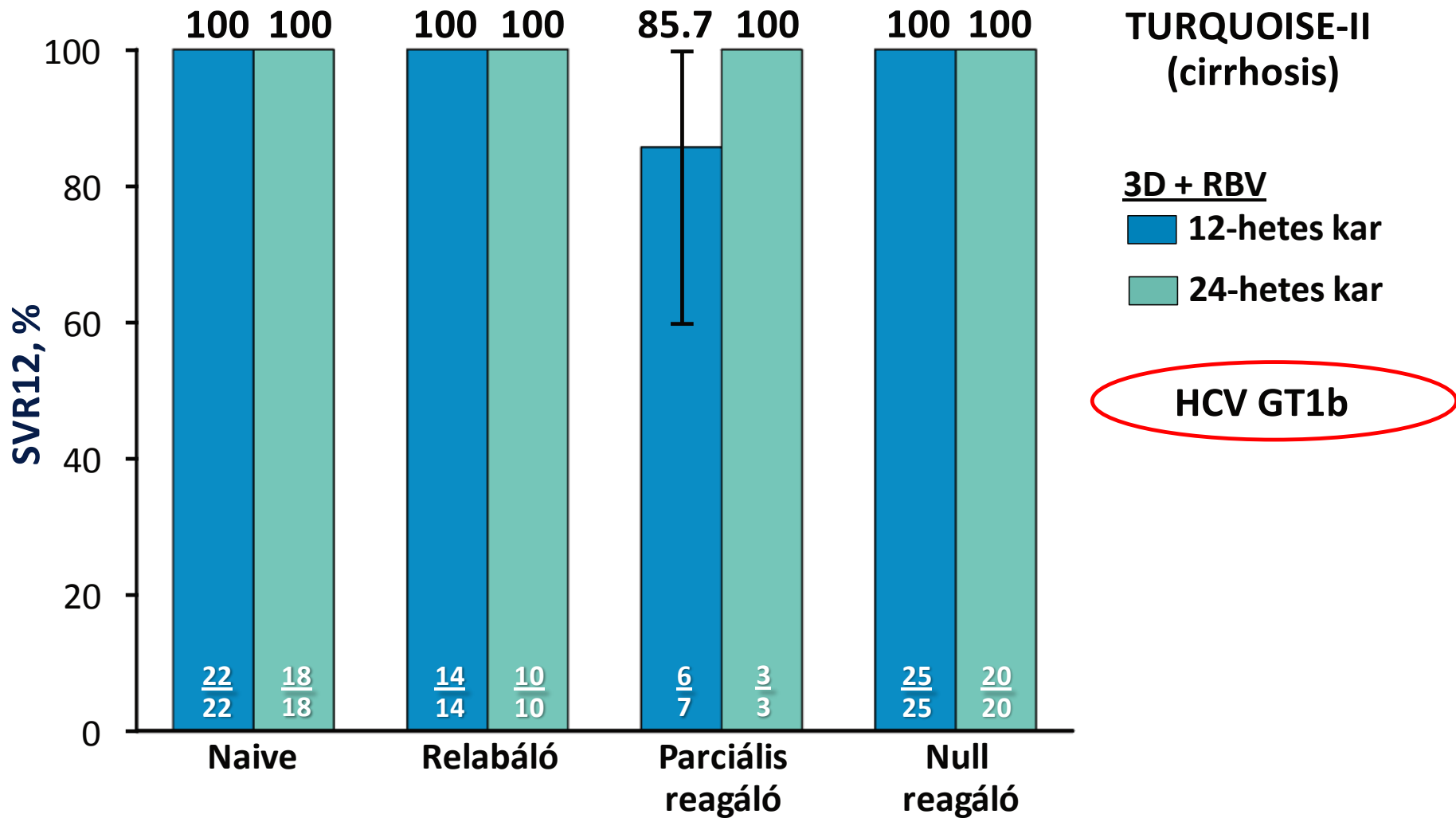
ABT-450/r/ABT-267 (**ombitasvir**) + ABT-333 (**dasabuvir**) ± RBV

AbbVie kombináció ± RBV nem cirrhotikus GT1 betegeknél



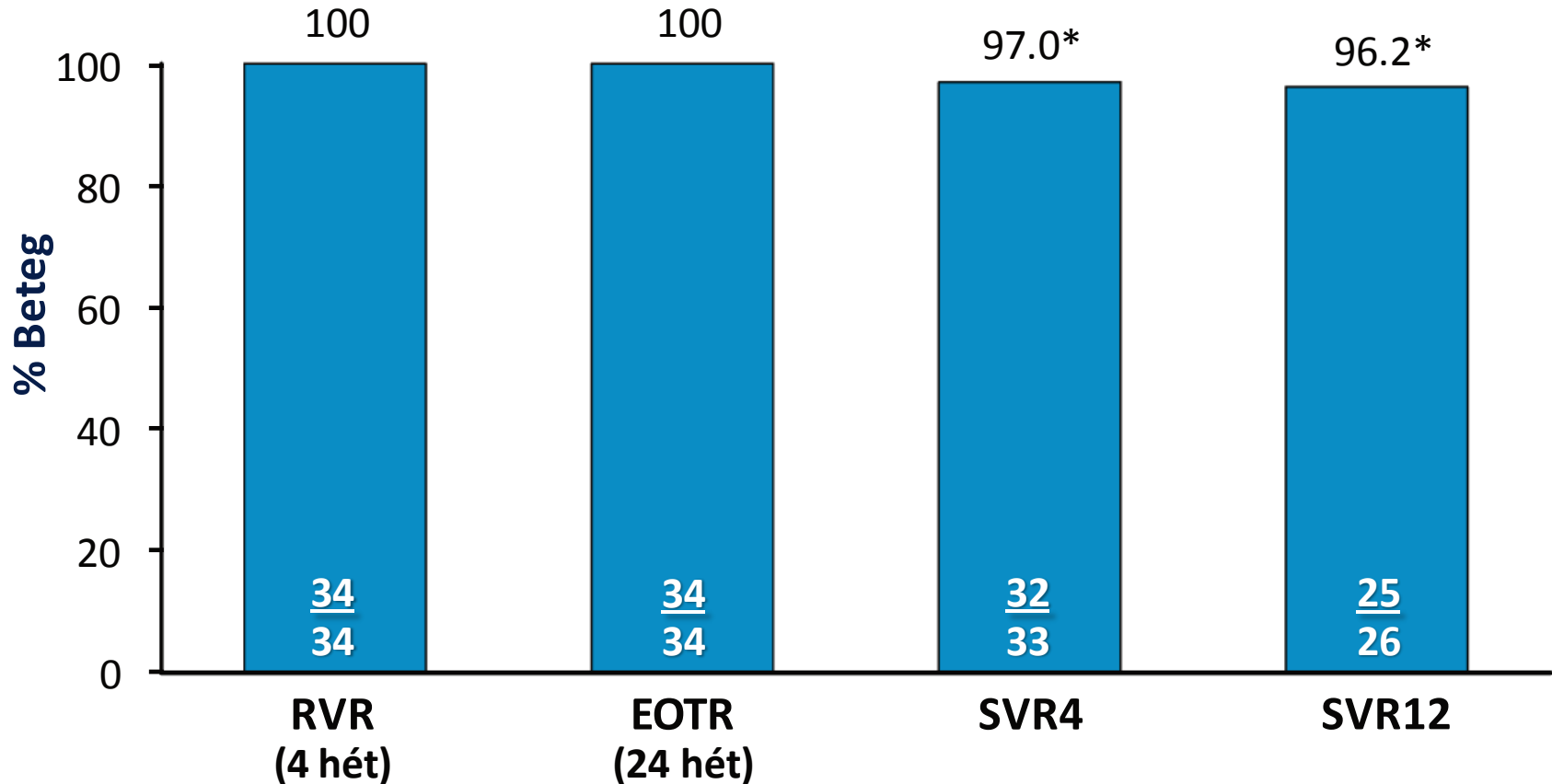
Feld J, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1315722;
Zeuzem S, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1401561.

AbbVie kombináció +RBV GT1b cirrhosis betegeknél



AbbVie kombináció GT1 májátültetett betegek 24 hét kezelés, RBV-nel

ABT-450/r/ABT-267 (**ombitasvir**) + ABT-333 (**dasabuvir**) + RBV 24 hétig



*Egy relapszus(kezelés utáni 3. nap), R155K (NS3 protease), M28T + Q30R (NS5A), és G554S + G557R (NS5B) RAV mutációk (kezelés előtt populációs szekvenálással nem volt kimutatható)

AbbVie kombináció 10%-nál gyakoribb mellékhatás

Esemény, %	12-hetes kar (N=208)	24-hetes kar (N=172)	p érték
Gyengeség	32.7	46.5	<0.05
Fejfájás	27.9	30.8	NS
Hányinger	17.8	20.3	NS
Viszketés	18.3	19.2	NS
Álmatlanság	15.4	18.0	NS
Hasmenés	14.4	16.9	NS
Fogyás	13.9	12.8	NS
Bőrkiütés	11.1	14.5	NS
Köhögés	11.5	11.0	NS
Irritabilitás	7.2	12.2	NS
Anemia	7.7	10.5	NS
Fulladás	5.8	12.2	<0.05

AbbVie kombináció laboratóriumi eltérések cirrhotikus betegeknél

Labor eltérés	12-Week Arm (N=208)	24-Week Arm (N=172)
ALT >5x ULN (%)	2.9	0
Total bilirubin >3x ULN (%)	13.5	5.2
Hemoglobin (%)		
<10 g/dL	7.2	11.0
<8.0 g/dL	1.4	0.6

ALT emelkedés

- Aszimptomatikus, tranziens, javult/megszűnt a kezelés folytatása mellett

Bilirubin emelkedés

- Tranzien, dominánsan indirekt, nem történt kezelésfelfüggesztés

Hemoglobin csökkenés

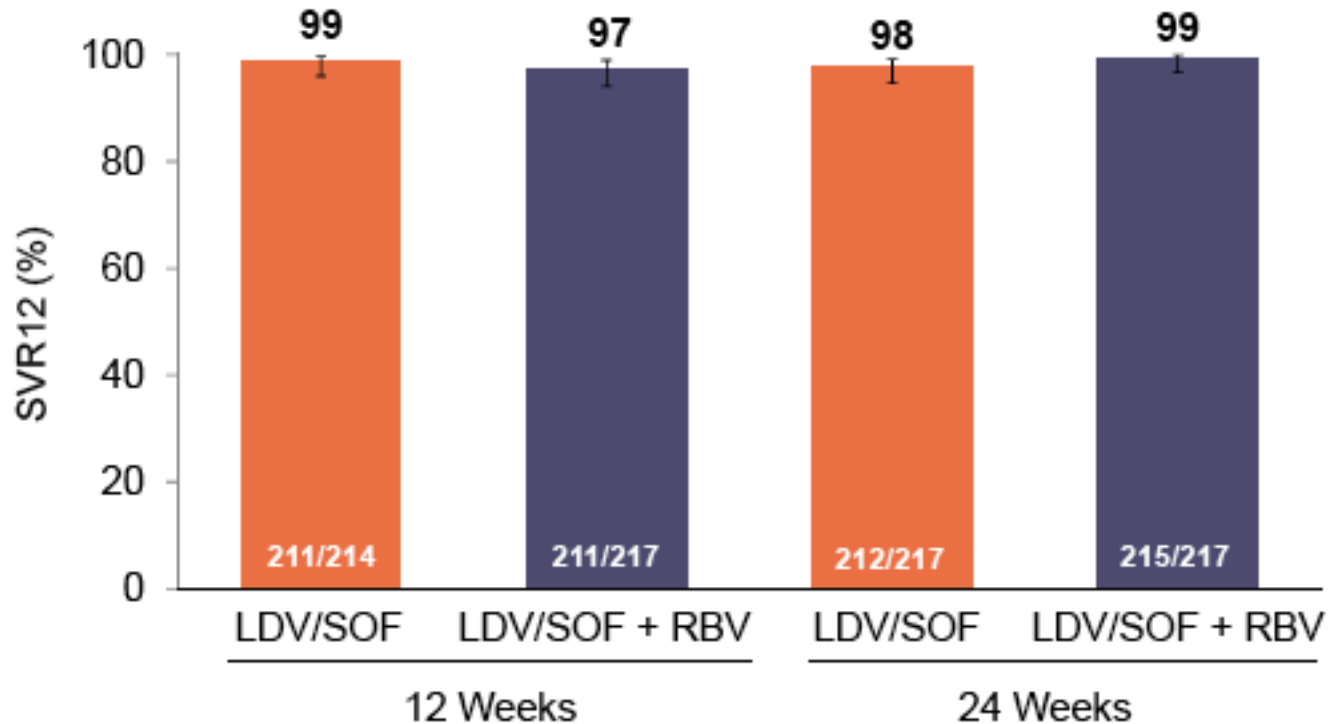
- Ribavirin csökkentésével kontrollálható volt (34 beteg, 8.9%)

Sofosbuvir+Ledipasvir

Ledipasvir+Sofosbuvir

SVR12 eredmények

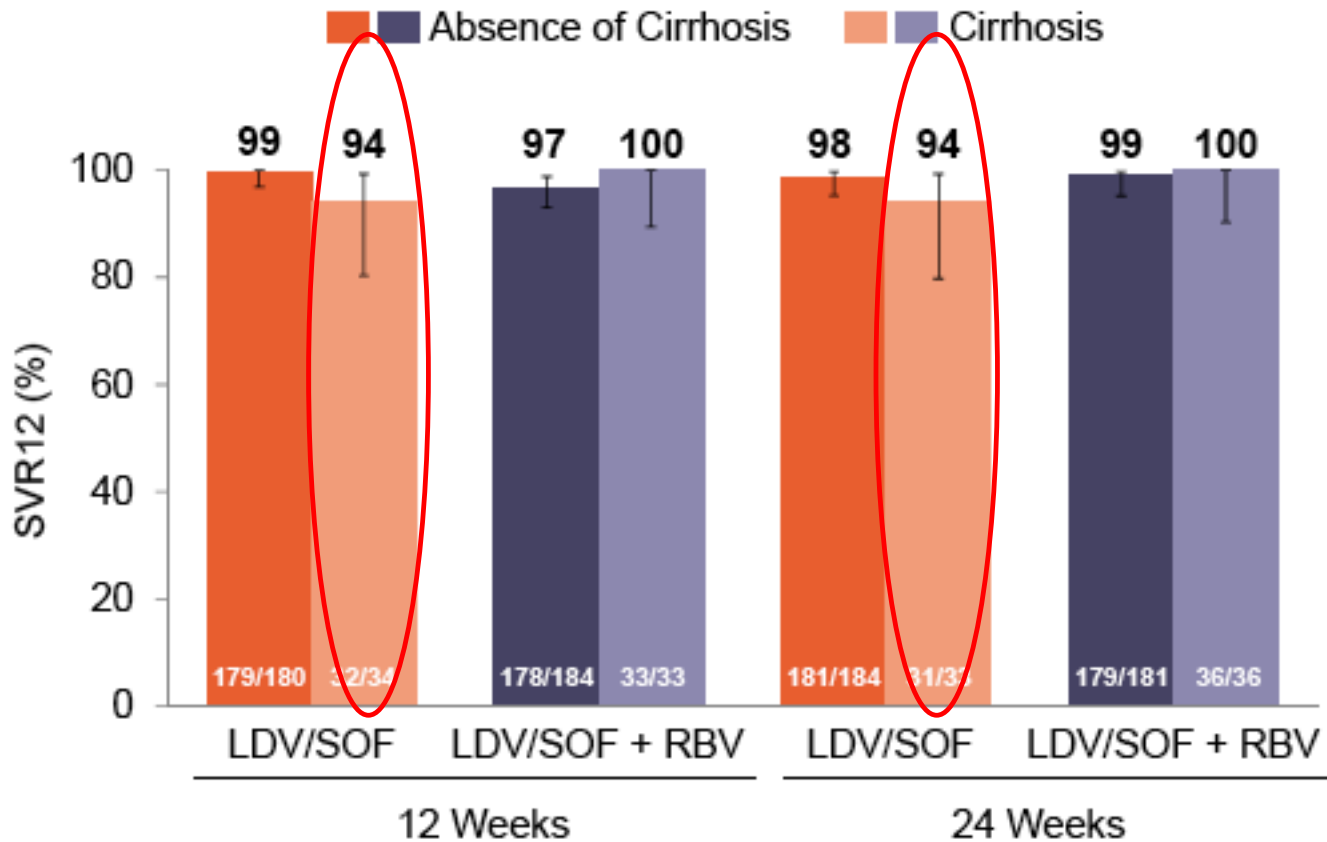
GT1 korábban nem kezelt betegekénél (ION-1)



Error bars represent 95% confidence intervals.

Ledipasvir+Sofosbuvir

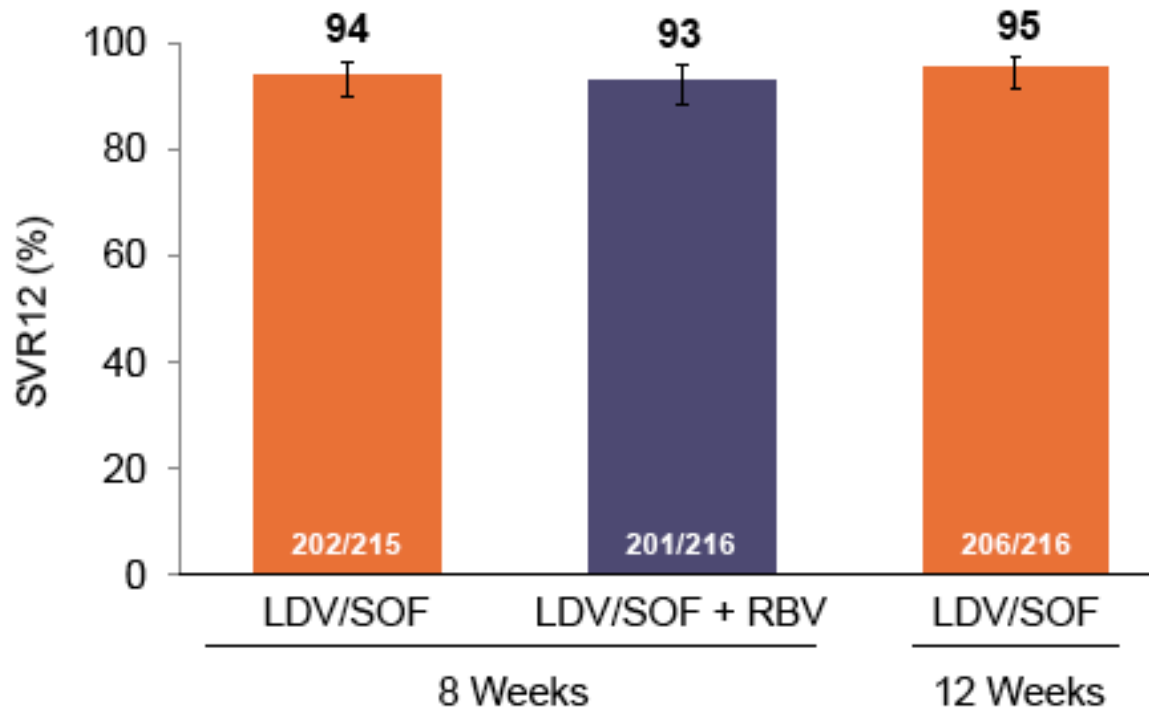
SVR12 eredmények: cirrhosis versus nincs cirrhosis
GT1 korábban nem kezelt betegeknél (ION-1)



Error bars represent 95% confidence intervals.

Ledipasvir+Sofosbuvir

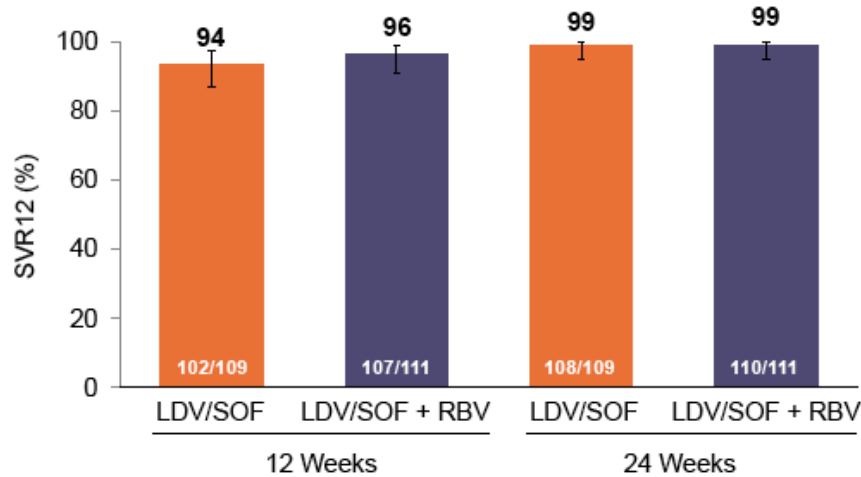
SVR12 eredmények:
GT1 korábban nem kezelt betegeknél (ION-3)



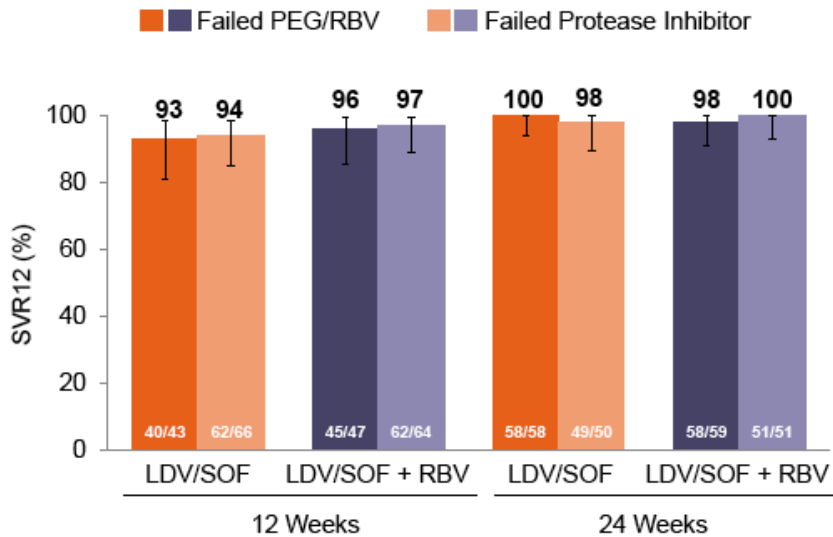
Error bars represent 95% confidence intervals.

Ledipasvir+Sofosbuvir

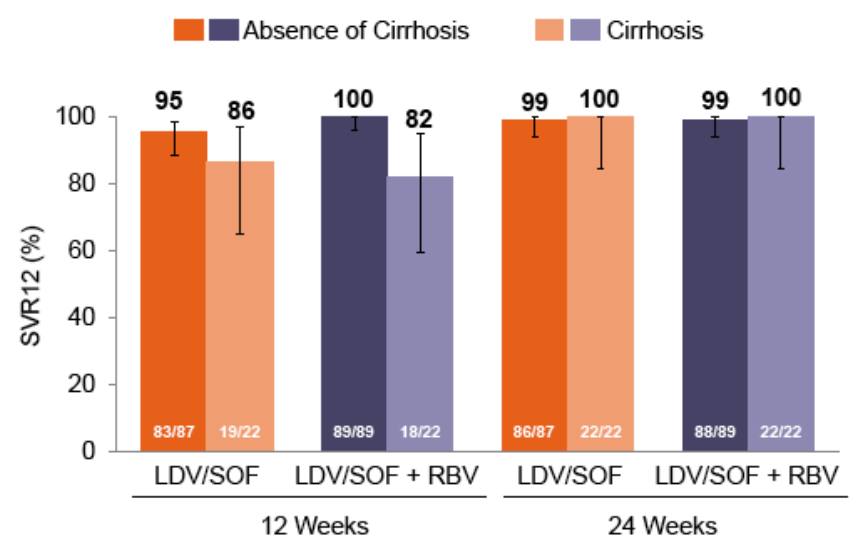
SVR12 eredmények:
GT1 korábban kezelt betegeknél (ION-2)



SVR12: P/R versus P/R+PI nem reagálók
GT1 korábban kezelt betegeknél (ION-2)

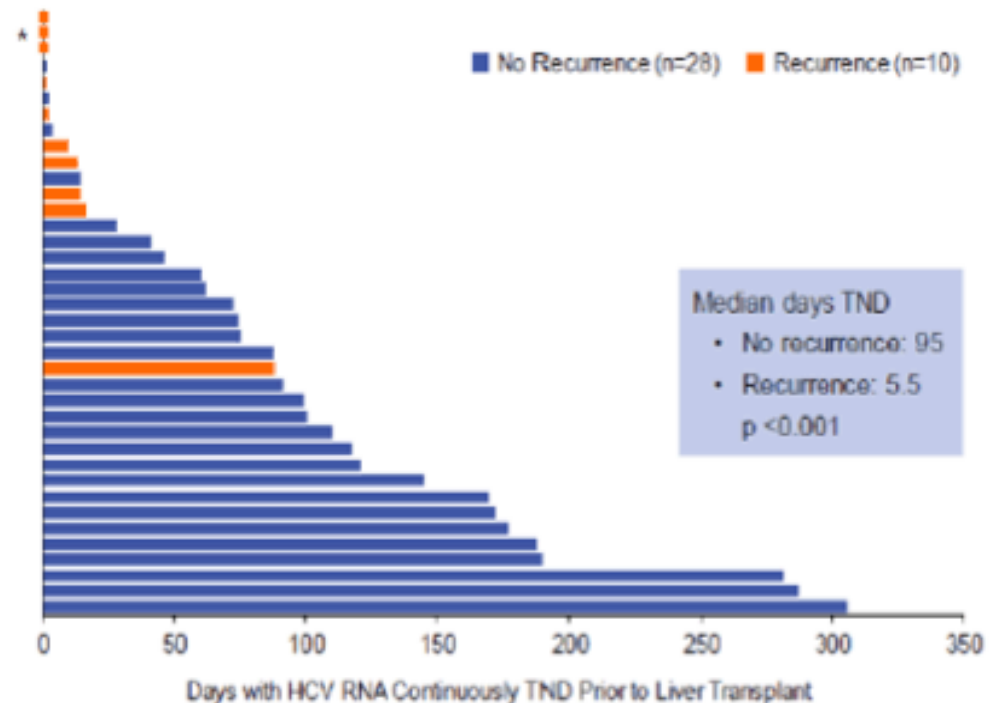


SVR12: cirrhosis versus nincs cirrhosis
GT1 korábban kezelt betegeknél (ION-2)



Transzplantációra várók Sofosbuvir + Ribavirin kezelése a HCV rekurrencia megelőzésére

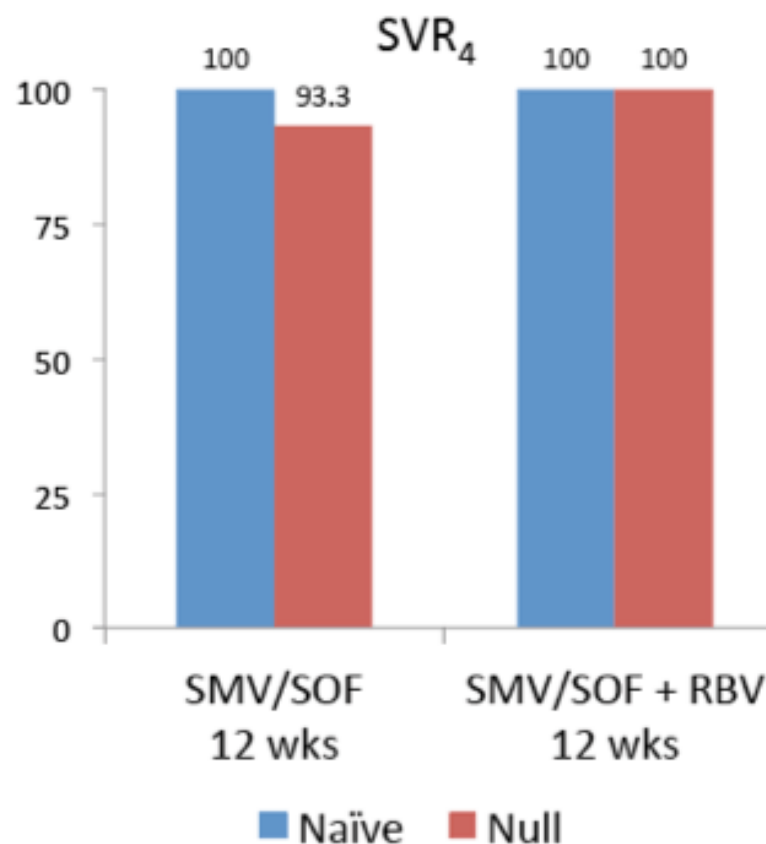
- Patients with HCC meeting MILAN criteria
 - CPT ≤ 7 ; MELD < 22
- 61 patients were treated with SOF/RBV for up to 48 weeks; 44 transplanted
 - At transplant, HCV RNA $<$ LLOQ in 93%
 - Post-transplant SVR₁₂ in 23 of 37 (62%)
 - Viral recurrence, n=10
- SAEs, 18% -- not related to SOF/RBV



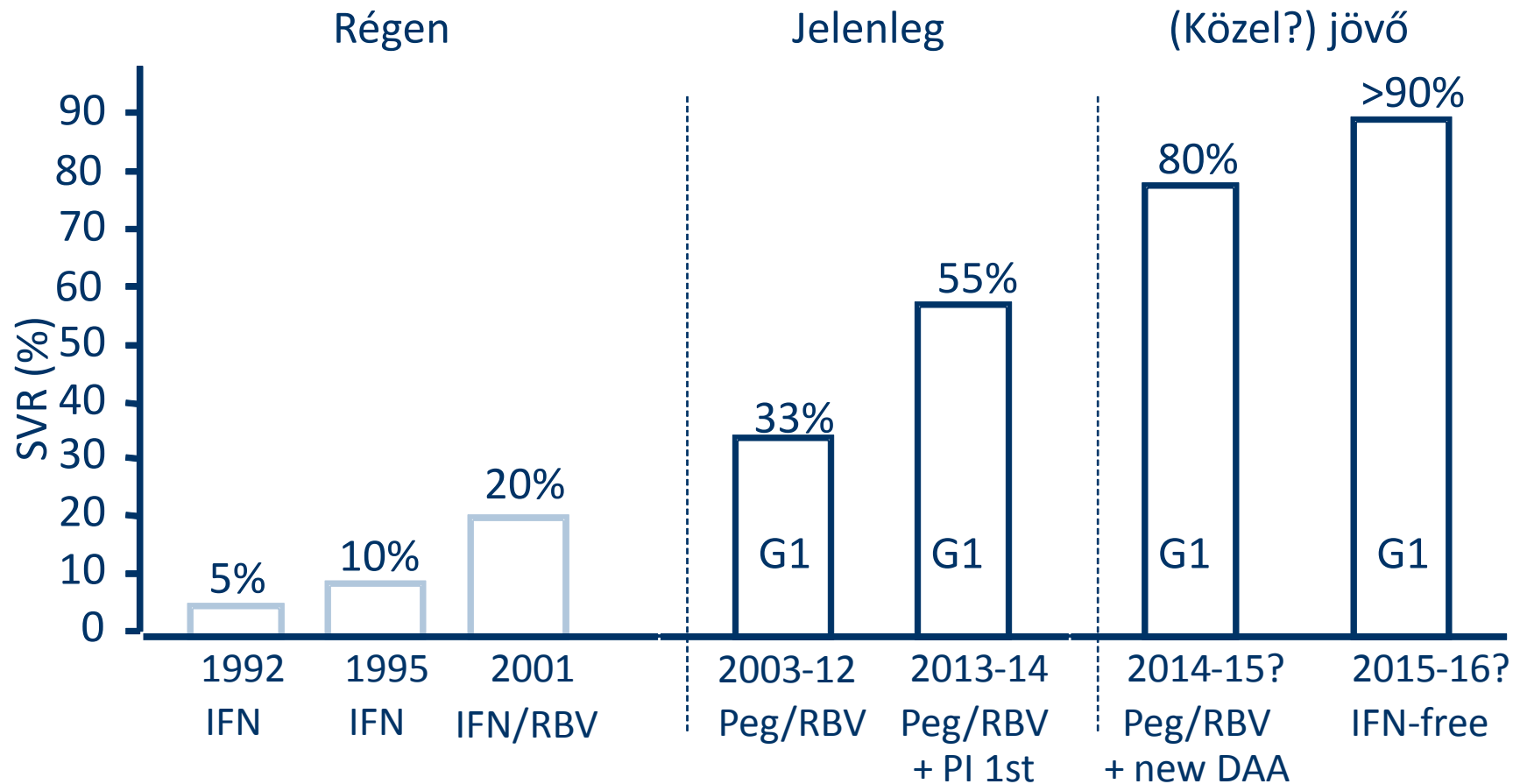
Sofosbuvir + Simeprevir

COSMOS study: SMV + SOF ± RBV (IFN free)

- Cohort 2 (n=84): Treatment naïve and null responders with METAVIR F3-4
 - Genotype 1a, 78%; Q80K, 40%
 - Cirrhosis, 47%
 - Null response, 54%
- SVR₄ for 12 wk groups only
 - SVR₄ in cirrhotics: 17 of 18 (94%)
- Non-SVR patients (n=1)
 - No breakthrough
 - Relapse: n=1; null responder with cirrhosis and 1a/Q80K



HCV fertőzöttek gyógyulási esélye és a kezelés költsége előrehaladott stádiumú CHC-ben



Költség per gyógyult beteg, mHUF

6

12

18

25

Kezelhető betegszám a keretből, n

1000

500

350 ?

250 ?

Meggyógyuló betegszám a keretből, n

450

400

300 ?

230 ?

Törzskönyvezett készítmények ára az USA-ban

	Cost per week (USD)	Duration (weeks)
PegIFN+RBV	850	24-48
INCIVO [®] (telaprevir)	5 500	12
VICTRELIS [®] (boceprevir)	2 600	24-32-44
SOVALDI [®] (sofosbuvir)	7 000	12 (24)
OLYSIO [®] (simeprevir)	5 550	12

2015.évi HCV ajánlás kulcs motívumai

- **Minden HCV RNS pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges**, beleértve a korábbi kezelésekre esetleg alkalmatlan, illetve azokra nem reagáló betegeket.
- **A gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezelések engedélyhez kötöttek**, ezért mind az első, mind az esetleg szükséges további kezelések engedélyezésére kérvény benyújtása szükséges.
- Incivo® kezelési alternatíva megszűnik (az így megkezdett kezelések a jelenlegi ajánlás szerint fejezendők be)
- **Olysio® (és Sovaldi®?)** kezelési lehetőség bevezetésre kerül
- Az ajánlás a már törzskönyvezett, és az érvénybe lépésig várhatóan törzskönyvezésre kerülő készítményeket részletezi.

Prioritási Index (I)

Stádium Szövettan, FibroScan vagy más nem-invazív teszt alapján

- Metavir/Knodell/Ishak/FibroScan (vagy más validált nem-invazív teszt) stádiuma alapján
 - Metavir/Knodell/FibroScan F0-F4 szerint: 0-4x10 pont;
 - » Átmenetek: F0/F1, F1/F2, F2/F3, F3/F4 esetén sorrendben 5-15-25-35 pont
 - Ishak score 1: 10 pont 2: 15 pont 3: 20 pont 4:30 pont 5: 35 pont 6: 40 pont
 - Plusz pontok előrehaladott cirrhosis miatt liver stiffness alapján (max 35)
 - » 18,0 - 32,9 kPa között 5 kPa-onként +5 pont
 - » 33,0 kPa felett 10 kPa-onként +5 pont
- Ha egyik vizsgálat eredménye sem áll rendelkezésre: 10 pont

Prioritási Index (II)

Aktivitás, progresszió üteme (maximum 8 pont)

- Az alábbi négy közül a nagyobbik (maximum 4 pont)
 - HAI vagy Ishak aktivitás: 3-6=1 pont, 7-9=2 pont, 10-12=3 pont, 13-tól=4 pont
 - METAVIR aktivitás: A1=1 pont, A2=2 pont, A3=3 pont, A4=4 pont
 - FibroScan (Δ kPa: Δ 1-1,99 kPa=1 pont, Δ 2-2,99 kPa=2 pont, $>\Delta$ 3 kP =4 pont
 - Szövettan (Δ F stádium): Δ F1=1 pont, Δ F2=2 pont, Δ F3=3 pont, Δ F4=4 pont
- Utolsó GPT (IU/mL) érték/50 = pontszám (maximum 4 pont)

Prioritási Index (III): Gyógyhajlam, prediktorok

- Életkor 40 alatt: 1 pont
- HCV G1b genotípus: 1 pont
- HCV G2 genotípus: 8 pont
- HCV G3 genotípus: 6 pont
- Kiinduló vírustiter $<400.000 = 2$ pont, $400.000-2,000,000 = 1$ pont
- Aktuális kettős kezelésre nem reagáló, naïve-nak minősülő beteg: 3 pont
- Relabáló beteg: 4 pont
- Parciális responder beteg: 1 pont
- Thrombocytaszám: 150 G/l felett = 2 pont, $100-150 \text{ G/l} = 1$ pont

Prioritási Index (IV): Speciális pontok

- PegIFN+RBV kezelés: 20 pont (visszavonandó DAA esetén)
- DAA-ra hármas kezelésre történő folytatólagos áttérés miatti plusz pontok:
 - HCV RNS csökkenés a kettős kezelés 12. hetében 1-2 log₁₀: 4 pont,
 - HCV RNS csökkenés a kettős kezelés 12. hetében >2 log₁₀: 10 pont.
 - Dokumentáltan 6 hónapnál nem régebben akvirált HCV fertőzés: 50 pont
- Hemofiliás beteg (ha fibroscan nem érhető el), hemodialízis: 20 pont
- Különleges epidemiológiai indok (pl. intézeti elhelyezés): 10 pont
- In vitro fertilitási programban résztvevő beteg: 20 pont
- HCV eradikálása után gyermeket vállalni szándékozó 30 év feletti gyermektelen nőbeteg: 20 pont (nyilatkozatot csatolni szükséges)
- Súlyos extrahepatikus HCV manifestatio (pl. cryoglobulinaemiás vasculitis): 20 pont

Prioritási Index (V): Speciális pontok folyt.

- Egészségügyi dolgozó: 20 pont
- HIV vagy HBV társfertőzés: 20 pont
- Traszplantáció miatti plusz pontok (bármely szerv transzplantációja esetén):
 - Transzplantációs várólistán lévő beteg: 10 pont
 - Élő donoros transzplantációra váró beteg: 20 pont
 - Transzplantáción átesett: 30 pont
 - Transzplantáción átesett betegben F3-4 stádium és/vagy fibrotizáló cholestaticus hepatitis: 60 pont
- A prioritási index a kezelésre várakozás alatt (az ezirányú kérvény benyújtását követően) kéthavonta 1 ponttal növekszik.
- Automatikusan nem értékelhető egyéb szempontok (maximum 6 pont)
 - Kezelőorvos pontja: maximum 2 pont (indoklás szükséges)
 - Bizottság pontja: maximum 4 pont (indoklás szükséges)

Prioritási Index (VI): IFN-mentes kezelések

- Amennyiben a betegnél IFN-alapú kezelés végezhető volna (tehát az IFN-mentes kérvény benyújtására csak a beteg preferenciája alapján került sor), a prioritási index számolása az IFN-alapú kezeléseknek megfelelően történik, és az előrehaladott cirrhosis alapján az alábbi plusz pontok nem érvényesíthetők.
- Gyógyhajlam prediktorok nem számolhatók.
- Plusz pontok előrehaladott cirrhosis miatt
 - Child B stádium: +30 pont
 - Oesophagus varicositas G1-2: +5 pont
 - Oesophagus varicositas > G2: +10 pont
 - Thrombocyta 90 G/l alatt: +5 pont
 - Thrombocyta 70 G/l alatt: +10 pont
 - Serum albumin 35 g/l alatt: +5 pont
 - Serum albumin 30 g/l alatt: +10 pont

HCV ajánlás 2015-re: IFN alkalmatlanság

- Mindaddig, amíg azt a költség/SVR érték jelentős különbsége indokolja, **IFN-mentes kezelés külön prioritási index alapján, elkülönített keretből**, csak abban az esetben engedélyezhető, ha **a beteg IFN alapú kezelésre alkalmatlan**, mert
 - az interferon vagy ribavirin ellenjavallt, vagy
 - az IFN alapú kezelés során intolerancia mutatkozik, vagy
 - az IFN-alapú lehetőségek kimerültek, vagy
 - az IFN-mentes kezelés várható költség/SVR értéke az adott betegcsoportban az IFN-alapú kezelésekkel egy sávba esik
 - társfinanszírozással a költség/SVR arány egy sávba kerül

HCV kezelés céljai Magyarországon

Teoretikus cél

- Minden HCV fertőzött beteg megtalálása
- Minden HCV fertőzött beteg meggyógyítása
- Minden beteg IFN-mentes kezelése

Költségigény:

- 15 milliárd HUF 3 évig, majd 5-6 milliárd HUF/év

Minimális céljai

- A lehető legnagyobb számú HCV fertőzött beteg megtalálása
- A legsúlyosabb állapotú betegek meggyógyítása
- A lehető legnagyobb számú beteg meggyógyítása a zárt keretből
- Annyi HCV fertőzött beteg meggyógyítása, hogy a fertőzöttek száma csökkenjen
- Átláthatóság, egyenlő elbírálás

Jelenlegi keret:

- 6 milliárd HUF/év

Finanszírozási javaslatok

- a) Az egyes betegcsoportokban (beleértve a naïve-nak minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költséghatékonyság: költség/SVR) határozzák meg.
- A számításakor figyelembe kell venni az adott betegcsoportban a várható gyógyhajlamot, a stop-szabályok alá eső betegek várható arányát, illetve az addig felhasznált, és a várhatóan felhasználásra nem kerülő készítmények költségét, a válaszfüggő kezelés lehetőségét és arányát, valamint – amennyiben a várható SVR arány $< 90\%$ – a sikertelen kezeléseket követő további kezelések várható költségvonzatát. Egyéb költségekkel nem szükséges számolni.
 - Outcome alapú finanszírozás esetén csak a meggyógyult betegeknél felhasznált gyógyszerek ára, és a meg nem gyógyult betegek másik kombinációval történő kezelésének az ára számítandó be a költség/SVR kalkulációba.
- b) Az egyes betegcsoportokban választható kombinációkat a Hepatitis Terápiás Bizottság az OEP-pel együttműködve állapítja meg és a www.hepreg.hu honlapon teszi közzé. A mellékletben nem szereplő, szakmailag indokolható kezelések társ-finanszírozással végezhetők.

Finanszírozási javaslatok (folyt.)

- c) Azonos költséghatékonyságúnak tekintendők mindazon kezelési formák, amelyek esetében az SVR eléréshez szükséges átlagos terápiás költség különbsége az a) pont szerint számítva nem jelentős.
- d) Egyenlő költséghatékonyság mellett az IFN-mentes kezelések részesítendők előnyben, ez további költség/SVR különbséget tesz indokolttá az IFN-alapú kezelésekhez képest.
- e) Egyenlő költséghatékonyság mellett a rövidebb időtartamú kezelés részesítendő előnyben, ez további költség/SVR különbséget tesz indokolttá.
- f) Az IFN kezelésre alkalmatlan betegek IFN-mentes kezelésének finanszírozása (a jelenlegi árviszonyok mellett, a DAA készítmények árának csökkenéséig) külön keretből és külön prioritási index alapján történik, kizárólag olyan betegek számára, akiknél az IFN ellenjavallt, vagy intolerancia miatt nem részesülhetnek IFN/RBV kezelésben, vagy az IFN-alapú kezelések lehetőségeit kimerítették.

Üzenet: HCV GT1 betegek kezelése 2015-ben

- Betegek felkutatásának folytatása
- Tényleges kezelési igények megjelenítése
- Újabb készítmények befogadásának segítése
- IFN-mentes kezelések prioritása – lehetőségek mértékében
- Betegcsoportonként költség/SVR szerinti kezelés
- **Naïve betegek** kezelése F2-F3 stádiumtól (?)
- **P/R nem reagálók** PR+PI vagy IFN-mentes kezelése (F3-F4?)
- **Legrászorultabb P/R+PI** nem reagálók PR+DAA vagy IFN-mentes kezelése (F4?)
- Legrászorultabb IFN-ra alkalmatlan betegek IFN-mentes kezelése

2014 (6 milliárd HUF)

- 500 naïve beteg
- 300 újrakezelés
- 10 IFN-mentes kezelés

2015 (6 milliárd HUF)

- 300 naïve beteg?
- 200 újrakezelés?
- 100 IFN-mentes kezelés?

Köszönöm a figyelmet!