

Forma patvirtinta
Lietuvos Respublikos sveikatos
apsaugos ministro
2002 m. balandžio 5 d.
įsakymu Nr. 159
(Lietuvos Respublikos sveikatos
apsaugos 2015 m. birželio 2 d.
įsakymo Nr. V-688 redakcija)

Gilead Sciences Ireland UC
(juridinio asmens pavadinimas)
Reg. No. 259755, Carrigtohill, Cork, T45 DP77, Airija, + 353 (0) 214 825 999,
WRRegulatoryTeam@gilead.com
(juridinio asmens kodas, buveinė, tel./faks., el. paštas)

Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai
(adresatas)

**PARAIŠKA
ĮRAŠYTI VAISTINIŲ PREPARATŲ Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS**

Nr. ____
(data)
Vilnius
(sudarymo vieta)

Prašome įrašyti vaistinį preparatą „**Sofosbuviras/Velpatasviras**“ į kompensavimo sąrašus.
(vaistinio preparato bendrinis pavadinimas)

**I. DUOMENYS APIE PAREIŠKĖJĄ IR VAISTINIO PREPARATO REGISTRUOTOJĄ AR
JO ATSTOVĄ**

Pareiškėjas: **Gilead Sciences Ireland UC**
Adresas: Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Airija
telefonai, faksas: tel. nr. + 353 (0) 214 825 999, faks. Nr. -
el. paštas: WRRegulatoryTeam@gilead.com

Vaistinio preparato registruotojas: **Gilead Sciences Ireland UC**

Vaistinio preparato registruotojo atstovas Lietuvoje: **CentralPharma Communications UAB**
Adresas: Savickio 4-1, Vilnius LT01108 Lithuania
Telefonas: +370 5 2430444
Faksas: -
el. paštas: centralpharma@centralpharma.lt

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

Bendrinis pavadinimas	Sofosbuviras/Velpatasviras
ATC kodas	J05AP55
Prekinis vaistinio preparato pavadinimas	EPCLUSA
Farmacinė forma	plėvele dengtos tabletės
Stiprumas	Sofosbuviras 400mg / Velpatasviras 100mg
Pakuotės dydis	N28
Siūloma vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo Lietuvai taikoma kaina (konfidenciali informacija, kuri viešai nėra skelbiama)	8 500,00 Eur
Vaistinio preparato registravimo/perregistravimo Lietuvoje data	Registravimo data 2016 m. liepos 06 d.
Vaistinio preparato registravimo/perregistravimo Lietuvoje numeris	EU/1/16/1116/001
Klasifikacija	Receptinis <input checked="" type="checkbox"/> Nereceptinis <input type="checkbox"/>
Skirtas	Ambulatoriniam gydymui <input checked="" type="checkbox"/> Stacionariniam gydymui <input type="checkbox"/> gydymui dienos stacionare <input type="checkbox"/>

(pildoma atskira kiekvienos farmacinės formos, stiprumo ir pakuotės dydžio lentelė)

Ar vaistiniam preparatui yra taikomi duomenų išimtinumo ir rinkos išimtinumo laikotarpiai Lietuvoje ir (arba) kitose Europos šalyse?

Taip (Jei taip, nurodyti taikomų duomenų išimtinumo ir rinkos išimtinumo laikotarpių Lietuvoje bei kitose Europos šalyse datas)

Duomenų išimtinumas Europos Sąjungos ir Europos ekonominės erdvės šalyse:

Sofosbuviras (EP2203462): 2028 m. kovo mėn.

Velpatasviras (EP2635588): 2032 m. lapkričio mėn.

Duomenų išimtinumas Lietuvoje:

Sofosbuviras (C2203462): 2029 m. sausio mėn.

Rinkos išimtinumas Europos Sąjungos ir Europos ekonominės erdvės šalyse: 2026 m. liepos mėn.

Ne

III. SIŪLOMOS INDIKACIJOS, APRIBOJIMAI

Indikacijos pavadinimas:

Epclusa skirtas suaugusiesiems lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti.

Ligos kodai **TLK-10-AM – B18.2**

Siūlomas kompensavimo lygis:

100 proc. [x]

90 proc. []

80 proc. []

50 proc. []

Apmokėti centralizuotai []

IV. VAISTINIO PREPARATO INDIKACIJOS, DOZAVIMAS

Lietuvoje registruotos vaistinio preparato indikacijos:

Epclusa skirtas suaugusiesiems lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti.

Pildoma kiekvienai indikacijai atskirai

Indikacija	Epclusa skirtas suaugusiesiems lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti.
Ligos kodas	B18.2
Vidutinė paros dozė	viena tabletė (400mg sofosbuviras/100mg velpatasviras) per parą
Gydymo kurso trukmė	12 savaitių

V. VAISTINIO PREPARATO REGISTRUOTOJO AR JO ATSTOVO DEKLARUOTOS KAINOS KITIMAS LIETUVOJE

(Šioje lentelėje pateikiama konfidenciali informacija, kuri viešai nėra skelbiama)

Nurodyti siūlomą vaistinio preparato kainą einamaisiais metais ir trejus ankstesnius metus (kiekvienos farmacinės formos, stiprumo, pakuotės dydžio atskirai).

Vaistinio preparato pavadinimas	Pirmieji metai	Antrieji metai	Tretieji metai
Sofosbuviras 400mg / Velpatasviras 100mg N28	8 500,00 EUR	-	-

VI. DUOMENYS APIE VAISTINIO PREPARATO KAINĄ IR KOMPENSAVIMĄ KITOSE ŠALYSE (APIE KIEKVIENĄ FARMACINĘ FORMĄ, STIPRUMĄ, PAKUOTĖS DYDĮ ATSKIRAI)

(Šioje lentelėje pateikiama konfidenciali informacija, kuri viešai nėra skelbiama)

Vaistinis preparatas (įrašyti farmacinę formą, stiprumą, pakuotės dydį)	Vaistinio preparato registruotojo ar jo atstovo deklaruota kaina eurais, neįskaitant mokesčių	Vaistinio preparato pakuotės dydis (nurodoma, jei skiriasi nuo siūlomo Lietuvai pakuotės dydžio)	Vaistinis preparatas kompensuojamas/ nekompensuojamas	Kompensuojamos indikacijos
Plėvele dengtos tabletės, 400mg/100mg, N28				Epclusa skirtas suaugusiems lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti.
Žemiausia vaistinio preparato registruotojo kaina pagal išvardytas šalis (įrašyti šalį ir kainą)	Rumunija, 7,934.08 EUR			
Didžiausia vaistinio preparato registruotojo kaina pagal išvardytas šalis (įrašyti šalį ir kainą)	Italija, 16,666.67 EUR			
Airija	15,333.34 EUR		Taip	
Austrija	8,109.00 EUR		Taip	
Belgija	8,000.00 EUR		Taip	
Bulgarija	9,576.15 EUR		Taip	
Čekija	15,573.38 EUR		Taip	
Danija	17,279.72 EUR *		Taip	
Didžioji Britanija	15,227.15 EUR		Taip	
Estija	10,000.00 EUR		Taip	
Graikija	14,173.97 EUR		Taip	
Ispanija	15,666.66 EUR		Taip	
Italija	16,666.67 EUR		Taip	
Kipras	17,000.16 EUR *		Taip	
Kroatija	16,658.76 EUR *		Taip	
Latvija	10,000.00 EUR		Taip	
Lenkija	9782.46 EUR		Ne	
Liuksemburgas	9,566.66 EUR		Taip	
Malta	-		-	
Olandija	8,250.00 EUR *		Taip	
Portugalija	14,870.20 EUR		Ne	

Prancūzija	8,000.00 EUR		Ne	
Rumunija	7,934.08 EUR		Ne	
Slovakija	-		-	
Slovėnija	8,109.11 EUR		Taip	
Suomija	19,884.32 EUR *		Taip	
Švedija	7,917.09 EUR *		Taip	
Vengrija	-		-	
Vokietija	8,109.11 EUR		Taip	
Kainų šalyse vidurkis	11,288.77 EUR			

* Mažmeninė kaina

VII. DUOMENYS APIE PLANUOJAMŲ GYDYTI VAISTINIŲ PREPARATŲ PACIENTŲ SKAIČIŲ, PROGNOZUOJAMĄ METINĘ GYDYMO VAISTINIŲ PREPARATŲ KAINĄ IR PROGNOZUOJAMAS PRIVALOMOJO SVEIKATOS DRAUDIMO FONDO BIUDŽETO IŠLAIDAS

1. Kuo dabar gydoma liga ar sindromas, kuriems gydyti siūloma įtraukti naują vaistinį preparatą į Ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašą (toliau – A sąrašas arba atitinkamas sąrašas) arba į Centralizuotai iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašą (toliau – Centralizuotai apmokamų vaistų sąrašas arba atitinkamas sąrašas):

Kompensuojamųjų arba centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ligai arba sindromui, kuriems gydyti siūloma į atitinkamą sąrašą įrašyti naują vaistinį preparatą, bendrinis pavadinimas	ATC kodas	Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) biudžeto išlaidos (Eur)	Pacientų skaičius	Pastabos
Glecaprevir/pibrentasvir 100 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės	J05AP57	2,492,846	408	PSDF, 2018
Ombitasvir/Paritoprevir/Ritanovir 12,5 mg/75 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės*	J05AP53	3,413,296	269	
Dasabuvir 250 mg plėvele dengtos tabletės*	J05AP09	310,492	269	
Elbasvir/Grazoprevir 50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės	J05AP54	5,433,521	520	
Peginterferonum alfa-2b + Ribavirinum 100 mcg, injekciniai*	L03AB10	26,555	12	
Peginterferonum alfa-2a + Ribavirinum 100 mcg, injekciniai	L03AB11	38,636	18	
Bendra suma, metams		11,715,346		

* Nuo 2019 m. nebėra kompensuojama.

2. Statistinis gyventojų skaičius Lietuvoje 2 793 986 (Statistikos departamentas, 2019 01 01; <http://osp.stat.gov.lt>).

3. Planuojamo gydyti pacientų skaičiaus apskaičiavimas:

Rodiklio pavadinimas	Rodiklio reikšmė	Pacientų skaičius			Pastabos ir duomenų šaltinis
		Pirmieji metai (2020)	Antrieji metai (2021)	Tretieji metai (2022)	
Ligotumas, HCV	10 000 – 15 000 asmenų				Apytikslis pacientų, kuriems diagnozuota lėtinė HCV infekcija, skaičius Lietuvoje.
Sergamumas, HCV	0,9/100 000				ULAC Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2017 m. apžvalga. http://www.ulac.lt/uploads/downloads/sergamumas2017.pdf
Mirtingumas, HCV					Tikslūs sergamumo duomenys, susiję su lėtiniu hepatitu C, nepasiekiami.
Prognozuojamas metinis tam tikros ligos atvejų skaičius		1200	1200	1200	Remiantis PDSF statistikos duomenimis, 2017 m. buvo gydoma apie 1 000 pacientų, o 2018 m. – apie 1 200 pacientų. Apskaičiuota, kad kelis ateinančius metus pacientų skaičius išliks panašus.
Pacientų, kuriems gydymas galėtų būti skiriamas pagal registruotą (-as) vaistinio preparato indikaciją (-as), skaičius		1200	1200	1200	
Pacientų, kuriems vaistinis preparatas galėtų būti skiriamas atsižvelgiant į jo skyrimo pagal registruotas indikacijas apribojimus, skaičius		1200	1200	1200	„Eplusa“ skirtas gydyti lėtiniu hepatitu C sergančius suaugusiuosius, įskaitant anksčiau negydytus ir gydytus pacientus, pacientus, kuriems nustatyta arba nenustatyta cirozė arba dekompenzuota cirozė. „Eplusa“ tinka naudoti visų HCV genotipų (1–6) atvejais.
Prognozuojamas pacientų, kurie kasmet nutrauks gydymą vaistiniu preparatu, skaičius		2	2	2	Gydymas „Eplusa“ yra trumpas (12 savaičių), o gydymo nutraukimo atvejų dažnis mažas: apytiksliai 0,2%.

Planuojamas gydyti pacientų skaičius		200	200	200	Remiantis klinikų ekspertų nuomone, apskaičiuota, kad dalis 2 ir 3 genotipų pacientų (tiek anksčiau negydytų, tiek gydytų) bus gydomi „Eplusa“, kaip ir kai kurie 1 genotipo pacientai.
--------------------------------------	--	-----	-----	-----	---

4. Prognozuojamos metinės paciento gydymo kainos vertinimas:

(Šiame punkte pateikiama konfidenciali informacija, kuri viešai nėra skelbiama)

4.1 pažymimas atitinkamas langelis, jei planuojama arba neplanuojama sudaryti gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį:

Ar planuojama sudaryti gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį?	Taip [x]
	Ne []

4.2 Nurodoma, kokiam gydymui (ambulatoriniam, stacionariniam ar dienos stacionaro) ir kokiai daliai (procentais) pacientų bus skiriamas vaistinis preparatas:

Vaistinis preparatas bus skiriamas:	Taip / ne	Dalis procentais
Ambulatoriniam gydymui	Taip	100%
Stacionariniam gydymui	Ne	
Gydymui dienos stacionare	Ne	

4.3 Prognozuojama metinė paciento gydymo vaistu, siūlomu įrašyti į atitinkamą sąrašą, kaina ateinančių 3 metų laikotarpiu:

	Pirmieji metai	Antrieji metai	Tretieji Metai
Prognozuojama metinė paciento gydymo kaina (Eur)	26 838,84	26 838,84	26 838,84

Vieno paciento gydymo kaštai apskaičiuoti vadovaujantis registruota 12 sav. gydymo trukme.

Apskaičiuota vadovaujantis VLK direktoriaus 2015 m. gruodžio 7 d. įsak. Nr.1K-351.

4.4 Nurodoma, kokie specialistai gali skirti vaistinį preparatą:

Gydymą pradėti ir pacientą stebėti turi gydytojas, turintis HCV infekcija sergančių pacientų gydymo patirties.

5. Toliau pateikiamoje lentelėje nurodoma: prognozuojama metinė paciento gydymo papildomu vaistiniu preparatu, vartojamu kartu su siūlomu įrašyti į atitinkamą sąrašą vaistiniu preparatu, kaina; planuojamų gydyti jau įrašytu į atitinkamą sąrašą vaistiniu preparatu pacientų skaičius, jei siūlomas vaistinis preparatas nebūtų įrašytas į atitinkamą sąrašą; planuojamų gydyti jau įrašytu į atitinkamą sąrašą vaistiniu preparatu pacientų skaičius, jei siūlomas vaistinis preparatas būtų įrašytas į atitinkamą sąrašą; planuojamų gydyti jau įrašytu į atitinkamą sąrašą vaistiniu preparatu pacientų skaičius, jei siūlomas vaistinis preparatas nebūtų įrašytas į atitinkamą sąrašą, ir planuojamų gydyti jau įrašytu į atitinkamą sąrašą vaistiniu preparatu pacientų skaičius, jei siūlomas vaistinis preparatas būtų įrašytas į atitinkamą sąrašą, dalis procentais (*dėl kiekvieno papildomai vartojamo vaistinio preparato pildoma atskira lentelė*):

(*Šiame punkte pateikiama konfidenciali informacija, kuri viešai nėra skelbiama*)

Papildomo vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Pirmieji metai	Antrieji metai	Tretieji metai	Pastabos
Prognozuojama metinė paciento gydymo papildomu vaistiniu preparatu, vartojamo kartu su siūlomu įrašyti į atitinkamą sąrašą vaistiniu preparatu, kaina (Eur)	-	-	-	

6. Prognozuojamos PSDF biudžeto išlaidos siūlomam įrašyti į atitinkamą sąrašą vaistiniam preparatui:

(*Šiame punkte pateikiama konfidenciali informacija, kuri viešai nėra skelbiama*)

Į atitinkamą sąrašą įrašomo vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Pirmieji metai (2020)	Antrieji metai (2021)	Tretieji metai (2022)	Pastabos
Sofosbuviras / Velpatasviras				

7. Prognozuojamos PSDF biudžeto išlaidos jau kompensuojamiems ar centralizuotai apmokamiems vaistiniams preparatams, jei siūlomas vaistinis preparatas nebūtų įrašytas į atitinkamą sąrašą:

Kompensuojamųjų arba centralizuotai apmokamų vaistų nuo ligos arba sindromo, kuriems gydyti siūloma į atitinkamą sąrašą įrašyti naują vaistą, bendrinis pavadinimas	Pirmieji metai (2020)	Antrieji metai (2021)	Tretieji metai (2022)	Pastabos
Glecaprevir/ Pibrentasvir (Maviret®)				
Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)				
Viso:				

8. Prognozuojamų PSDF biudžeto išlaidų pokytis, jei vaistinis preparatas būtų įrašytas į atitinkamą sąrašą:

Į atitinkamą sąrašą įrašomo vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Pirmieji metai (2020)	Antrieji metai (2021)	Tretieji metai (2022)	Pastabos
Glecaprevir/ Pibrentasvir (Maviret®)				
Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)				
Sofosbuviras / Velpatasviras (Epclusa)				
Viso:				

Patvirtinu, kad pateikti visi dokumentai, nurodyti šioje paraiškoje. Dokumentai ir informacija teisingi. Sutinku, kad, pateikus klaidingą informaciją, paraiška nebus svarstoma, o vaistinis preparatas bus neįrašytas arba išbrauktas iš kompensavimo sąrašų.

.....
(pareigos)

(parašas)

(vardas, pavardė)

Paraiškos įrašyti vaistinį preparatą į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą) formos priedas

**PAREIŠKĖJO TEIKIAMA INFORMACIJA,
REIKALINGA VAISTINIO PREPARATO TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

I. BENDROJI INFORMACIJA

1. Siūlomo įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (toliau – sąrašas) vaistinio preparato prekinis pavadinimas, bendrinis pavadinimas, vaistinio preparato forma ir stiprumas.

EPCLUSA (sofosbuviras/velpatasviras) yra plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro ir 100 mg velpatasviro. Epclusa tabletės tiekiamos buteliuke, kuriame yra 28 tabletės.

2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos.

Epclusa (sofosbuviras/velpatasviras) skirtas suaugusiesiems lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti.

3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (taip pat nurodyti TLK-10-AM kodus).

Epclusa (sofosbuviras/velpatasviras) skirtas suaugusiesiems lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti. TLK-10-AM kodas: B18.2 – Lėtinis virusinis hepatitas C.

4. Siūlomi apribojimai.

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

5. Kuo dabar gydoma liga ar sindromas, kuriems gydyti siūloma įtraukti į sąrašą naują vaistinį preparatą.

Gydymo rekomendacijos Lietuvoje

Šiuo metu Lietuvoje pasiekiami du šiuolaikiniai lėtiniu hepatitu C sergančių pacientų gydymo tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais (DAA) variantai: gydymas elbasviru / grazopreviru, skirtas 1 arba 4 genotipo pacientams, ir gydymas glecapreviru / pibrentasviru, kuris yra pangentipinis ir gali būti naudojamas visų HCV genotipų atvejais.

Šie vaistai skirti pacientams, kurių histologinio aktyvumo indeksas (HAI) yra ≥ 3 pagal Ishak klasifikaciją arba kurių fibrozės rodiklis yra ≥ 2 pagal METAVIR klasifikaciją.

Žmonėms, kuriems diagnozuota 2 arba 3 HCV genotipo infekcija, taip pat gali būti skiriamas gydymas vadinamaisiais senos kartos vaistais, pagrįstais veikliosios medžiagos ribavirino ir interferono ar pegiliuoto interferono deriniu. Žinoma, kad šis derinys pasižymi mažesniu veiksmingumu ir sunkesniu šalutiniu poveikiu, lyginant su DAA. Interferonas ir ribavirinas sukelia sunkius, gripą primenančius simptomus, tokius kaip karščiavimas, nuovargis ir raumenų skausmas, taip pat nemigą ir depresiją. Šie simptomai gali būti juntami ištisus 6 gydymo mėnesius.

Tarptautinės gydymo rekomendacijos

- **EASL gydymo gairės (EASL, 2018 m.)¹**

Remiantis Europos kepenų tyrimų asociacijos (EASL) gairėmis, HCV infekuotiems pacientams, tiek anksčiau negydytiems (pacientai, kurių HCV infekcija niekada nebuvo gydyta), tiek anksčiau gydytiems (pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti pegiliuotu IFN-a ir ribavirinu; arba pegiliuotu IFN-a, ribavirinu ir sofosbuviru; arba sofosbuviru ir ribavirinu) pacientams, kuriems cirozė nenustatyta arba nustatyta kompensuota (Child-Pugh A laipsnio) cirozė, reikia taikyti interferono ir ribavirino neapimančius, DAA pagrįstus gydymo režimus.

ŽIV koinfekuotiems pacientams turi būti taikomi tie patys IFN ir ribavirino neapimančias gydymo režimai kaip ir pacientams, kurie ŽIV infekcijos neturi, nes gydymo virusologinių tyrimų rezultatai yra identiški. Esant sąveikai su antiretrovirusiniais vaistais, reikia atlikti gydymo pakeitimus arba pakoreguoti dozę.

Kai tik įmanoma (esant tai pačiai gydymo trukmei, lygiavertėms SVR normoms), pirmenybė teikiama sudėtiniais iš dvejų vaistų sudarytiems režimams, o ne iš trejų vaistų sudarytiems sudėtiniais režimams. Taip siekiama sumažinti šalutinio poveikio ir vaistų tarpusavio sąveikos riziką.

1 lentelė. EASL rekomenduojami gydymo variantai pagal HCV genotipą anksčiau negydytiems ir anksčiau gydytiems HCV sergantiems pacientams, kuriems cirozė nenustatyta arba nustatyta kompensuota cirozė.

Genotipas	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/ VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Taip	Taip	Ne	Taip ^a	Taip	Ne
1b	Taip	Taip	Ne	Taip	Taip	Taip
2	Taip	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne
3	Taip ^b	Taip	Taip ^c	Ne	Ne	Ne
4	Taip	Taip	Ne	Taip ^a	Taip	Ne
5	Taip	Taip	Ne	Taip ^a	Ne	Ne
6	Taip	Taip	Ne	Taip ^a	Ne	Ne

DSV, dasabuviras; EBR, elbasviras; GLE, glekapreviras; GZR, grazopreviras; IFN, interferonas; LDV, ledipasviras; OBV, ombitasviras; PIB, pibrentasviras; PTV, paritapreviras; r, ritonaviras; SOF, sofosbuviras; VEL, velpatasviras; VOX: voxilapreviras

^a Tik anksčiau negydyti pacientai.

^b Pacientai, kuriems cirozė nenustatyta.

^c Pacientai, kuriems nustatyta kompensuota cirozė.

- **AASLD gydymo gairės (AASLD, 2018 m.)²**

Toliau pateiktoje lentelėje nurodomi gydymo režimai, kuriuos rekomenduoja Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacija. ŽIV / HCV koinfekuoti asmenys turi būti gydomi ir prižiūrimi taip pat, kaip ir asmenys, kurie ŽIV infekcijos neturi, nustatčius ir pašalinus sąveiką su antiretrovirusiniais vaistais.

¹ European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2): 461–511

² American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018b.pdf

2 lentelė. Rekomenduojami gydymo režimai anksčiau negydytiems pacientams, kuriems cirozė nustatyta arba ne.

Genotipas	SOF/ VEL	GLE/ PIB	SOF/VEL/ VOX	SOF/ LDV	GZR/ EBR	OBV/PTV/r + DSV	SOF/ SIM	SOF/ DAC
1a	Taip	Taip	Ne	Taip	Taip	Ne ^a	Ne ^a	Ne ^a
1b	Taip	Taip	Ne	Taip	Taip	Ne ^b	Ne ^a	Ne ^a
2	Taip	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne ^b
3	Taip	Taip	Ne ^c	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne ^b
4	Taip	Taip	Ne	Taip	Taip	Ne ^b	Ne	Ne
5/6	Taip	Taip	Ne	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne

DAC, daklatasviras; DSV, dasabuviras; EBR, elbasviras; GLE, glekapreviras; GZR, grazopreviras; IFN, interferonas; LDV, ledipasviras; OBV, ombitasviras; PIB, pibrentasviras; PTV, paritapreviras; r, ritonaviras; SIM, simepreviras; SOF, sofosbuviras; VEL, velpatasviras; VOX: voxilapreviras

^a Galima naudoti kaip alternatyvų variantą, jei rekomenduojami variantai nepasiekiami (tik pacientams, kuriems cirozė nenustatyta).

^b Galima naudoti kaip alternatyvų variantą, jei rekomenduojami variantai nepasiekiami (pacientai, kuriems cirozė nustatyta arba ne).

^c Galima naudoti kaip alternatyvų variantą, jei rekomenduojami variantai nepasiekiami (tik pacientams, kuriems nustatyta kompensuota cirozė).

3 lentelė. Rekomenduojami gydymo režimai anksčiau peginterferonu / ribavirinu gydytiems pacientams, kuriems cirozė nustatyta arba ne.

Genotipas	SOF/ VEL	GLE/ PIB	SOF/VEL/ VOX	SOF/ LDV	GZR/ EBR	OBV/PTV/r + DSV	SOF/ SIM	SOF/ DAC
1a	Taip	Taip	Ne	Taip ^d	Taip	Ne ^a	Ne ^a	Ne ^a
1b	Taip	Taip	Ne	Taip ^d	Taip	Ne ^b	Ne ^a	Ne ^a
2	Taip	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne ^b
3	Taip ^e	Ne ^b	Ne ^a	Ne	Taip ^f	Ne	Ne	Ne ^a
4	Taip	Taip	Ne	Taip ^d	Taip	Ne ^b	Ne	Ne
5/6	Taip	Taip	Ne	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne

^a Galima naudoti kaip alternatyvų variantą, jei rekomenduojami variantai nepasiekiami (tik pacientams, kuriems cirozė nenustatyta).

^b Galima naudoti kaip alternatyvų variantą, jei rekomenduojami variantai nepasiekiami (pacientai, kuriems cirozė nustatyta arba ne).

^c Galima naudoti kaip alternatyvų variantą, jei rekomenduojami variantai nepasiekiami (tik pacientams, kuriems nustatyta kompensuota cirozė).

^d Rekomenduojamas variantas pacientams, kuriems cirozė nenustatyta; alternatyvus variantas pacientams, kuriems nustatyta kompensuota cirozė.

^e Rekomenduojamas variantas pacientams, kuriems cirozė nenustatyta; alternatyvus variantas, taikomas kartu su ribavirinu pacientams, kuriems nustatyta kompensuota cirozė.

^f Rekomenduojama kartu su sofosbuviru pacientams, kuriems nustatyta kompensuota cirozė.

II. VAISTINIO PREPARATO NAUJOVIŠKUMĄ ĮRODANTYS DUOMENYS

6. Kokiai vaistinių preparatų grupei vaistinis preparatas priklauso.

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas – J05AP55.

7. Koks vaistinio preparato veikimo mechanizmas.

Sofosbuviras yra visų genotipų HCV NS5B nuo RNR priklausomas RNR polimerazės, atsakingos už viruso replikaciją, inhibitorius. Sofosbuviras yra nukleotidų provaistas, ląstelės viduje metabolizuojamas į farmakologiškai aktyvų uridino analogą trifosfatą (GS-461203), kuris NS5B polimerazės gali būti įtraukiamas į HCV RNR ir veikia kaip grandinės terminatorius. GS-461203 (aktyvus sofosbuviro metabolitas) nėra nei žmogaus DNR ar RNR polimerazių inhibitorius, nei mitochondrijų RNR polimerazės inhibitorius.

Velpatasviras yra HCV inhibitorius, veikiantis HCV NS5A baltymą, atsakingą už RNR replikaciją ir HCV virionų sankaupą. In vitro atsparumo atrankos ir kryžminio atsparumo tyrimai rodo, kad velpatasviras savo veikimo mechanizmu veikia NS5A.

8. Vaistinio preparato naujoviškumo siūlomai ligai gydyti apibūdinimas ir pagrindimas.

„Epclusa“ – tai pastovios dozės sudėtinis sofosbuvirą ir velpatasvirą apimantis gydymo variantas, tinkamas visų genotipų hepatitui C gydyti.

„Epclusa“ (sofosbuviras / velpatasviras) yra veiksminga visų genotipų HCV gydymo priemonė, padedanti pasiekti 99 % vidutinį nuolatinį virusologinį atsaką. „Epclusa“ tinka skirtingiems pacientų pogrupiams, įskaitant pacientus, kuriems nustatyta cirozė arba dekompenzuota cirozė, bei anksčiau negydytus ir anksčiau gydytus pacientus, bei su ŽIV koinfekcija. „Epclusa“ pasižymi gerai toleruojamu saugumo profiliu.

Sofosbuviras yra pangenotipinis HCV NS5B baltymo inhibitorius. NS5B yra RNA polimerazė, kuri kontroliuoja virusų replikaciją.

Velpatasviras yra naujas pangenotipinis HCV inhibitorius, slopinantis HCV NS5A baltymą. NS5A yra būtinas tiek RNA replikacijai, tiek HCV virionų sankaupai.

9. Išvada apie vaistinio preparato naujoviškumą.

„Epclusa“ (sofosbuviras / velpatasviras, ATC kodas: J05AP55) yra naujas veikliųjų medžiagų derinys, priklausantis tiesioginio veikimo antivirusinių vaistų (DAA) grupei.

Palyginti su šiuo metu kompensuojamu DAA „Zepatier“ (grazopreviras / elbasviras, ATC: J05AP54), skirtu 1 ir 4 genotipų HCV gydyti, „Epclusa“ yra pangenotipinis, o tai reiškia, kad jis tinkamas visų genotipų HCV gydyti.

Palyginti su pangenotipiniu DAA vaistu „Maviret“ (glecapreviras / pibrentasviras, ATC: J05AP57), „Epclusa“ užtikrina kitokį veikimo mechanizmą ir kitokį vaistų tarpusavio sąveikos profilį. Tai gydytojams suteikia daugiau galimybių renkant jų pacientams tinkamiausią gydymą. Vaistų sąveika yra svarbus veiksnys skiriant HCV gydymą. Remiantis EASL gairėmis: „prieš pradėdant gydymą ir prieš pradėdant gydymo laikotarpiu vartoti kitus vaistus, būtina atlikti kruopštų visų pacientų, kuriems taikomas gydymas DAA, vaistų tarpusavio sąveikos rizikos vertinimą“.

Epclusa yra vienintelis veikiantis visus genotipus ir visus fibrozės lygius hepatito C gydymas (gali būti naudojamas visiems genotipams, nepriklausomai nuo fibrozės stadijos). Epclusa efektyvumas patvirtintas pacientams, esant vidutinio sunkumo ar sunkiam kepenų funkcijos pažeidimui (dekompenzuota cirozė; Child-Pugh B arba C laipsnio). Šiuo metu naudojami Maviret ir Zepatier savo sudėtyje turi proteazių inhibitorius, dėl ko jie kontraindikuojami pacientams su dekompenzuota ciroze (Child-Pugh B arba C laipsnio pacientai).

Apibendrinant, „Epclusa“ yra labai veiksmingas (vidutinis SVR – 99 %) vaistas, tinkamas visų genotipų HCV ir daugybei skirtingų pacientų pogrupių. „Epclusa“ siūlo naują gydymo variantą tiek

anksčiau negydytiems, tiek gydytiems HCV sergantiems pacientams bei suteikia gydytojams papildomą veikimo mechanizmo ir vaistų sąveikos profilio pasirinkimą.

III. DUOMENYS VAISTINIO PREPARATO TERAPINEI NAUDAI ĮVERTINTI

10. Terapinė preparato nauda nustatoma pagal klinikinių tyrimų duomenis, kurie turi būti pateikti pagal toliau nurodytą seką. Terapinė nauda turi būti pagrįsta randomizuotais klinikiniais tyrimais.

11. Tyrimų pasirinkimas:

11.1. Aprašykite, kokie kriterijai ir kokia paieškos strategija buvo naudota atrenkant tyrimų publikacijas vaistinio preparato klinicinei naudai įvertinti. Nurodykite, kokioje duomenų bazėje vykdyta paieška (pvz., Medline, Embase, The Cochrane Library, etc.). Patvirtinkite, kad jūsų naudoti atrankos metodai yra atkartojami.

Literatūros paieška atlikta Pubmed duomenų bazėje, paieškos kriterijai – publikacijos anglų kalba, publikavimo laikotarpis 2010-2018 metai, klinikiniai tyrimai; raktažodžiai „sofosbuvir“, „velpatasvir“ „phase 3 clinical trial“. Paieška yra atkartojama.

11.2. Pateikite tik po vieną randomizuoto klinikinio tyrimo publikaciją. Jei manote, kad būtina pateikti visas randomizuoto klinikinio tyrimo publikacijas, nurodykite, kad jose aprašomas tas pats tyrimas.

- **ASTRAL-1.** Feld JJ, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
- **ASTRAL-2, ASTRAL-3.** Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2608-17.
- **ASTRAL-4.** Curry MP, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2618-28.

11.3. Informaciją apie pateiktus randomizuotus klinikinius tyrimus, kurie lygina intervencinį (tiriamąjį) gydymą su kitais gydymo būdais (įskaitant placebo), pateikite pagal šią lentelę:

4 lentelė. Randomizuotų klinikinių tyrimų su lyginamųjų intervencijų.

Eil. Nr.	Intervencija	Kontrolė (lyginamasis gydymas)	Populiacija	Pirminis publikacijos šaltinis
1.	Sofosbuviras/ Velpatasviras (n=624)	Placebo (n=116)	Anksčiau negydyti ir anksčiau gydyti pacientai, užsikrėtę lėtiniu 1, 2, 4, 5 arba 6 genotipo HCV. Apie 19 % pacientų nustatyta kompensuota cirozė.	ASTRAL-1. Feld JJ, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610. Epub 2015 Nov 16.
2.	Sofosbuviras/ Velpatasviras (n=134)	Sofosbuviras + Ribavirinas (n=132)	Anksčiau negydyti ir anksčiau gydyti pacientai, užsikrėtę lėtiniu 2 genotipo HCV. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems cirozė nustatyta arba ne.	ASTRAL-2, ASTRAL-3. Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2608-17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612. Epub 2015 Nov 17.
3.	Sofosbuviras/ Velpatasviras (n=277)	Sofosbuviras + Ribavirinas (n=275)	Anksčiau negydyti ir anksčiau gydyti pacientai, užsikrėtę lėtiniu 3 genotipo HCV. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems cirozė nustatyta arba ne.	

11.4. Paryškinkite randomizuotą klinikinį tyrimą, kuris, jūsų nuomone, turi tiesioginį poveikį sprendimui. Nurodykite, jei tokio tyrimo nėra.

ASTRAL-1 – randomizuotas, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas III fazės tyrimas, į kurį įtraukti negydyti ir anksčiau gydyti pacientai, užsikrėtę lėtine 1, 2, 4, 5 arba 6 genotipo HCV infekcija, įskaitant tuos, kuriems nustatyta kompensuota cirozė. Nuolatinio virusologinio atsako (SVR) norma pacientų, vartojusių sofosbuvirą ir velpatasvirą, grupėje buvo 99 % (618/624 pacientų). Tik 2 pacientams pasireiškė virusologinis atkrytis. 12 savaičių trukmės sofosbuviro / velpatasviro gydymas buvo gerai toleruojamas, o nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičius buvo panašus kaip ir placebo grupėje. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 2 % pacientų. Dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė tik vienas pacientas.

12. Pateiktų vertinti randomizuotų klinikinių tyrimų metodologijos santrauka:

12.1. Metodai: pagal lentelėje pateiktą formą aprašykite randomizuotų klinikinių tyrimų metodus.

5 lentelė. ASTRAL 1-4 klinikinio tyrimo metodai.

Tyrimo numeris	ASTRAL-1 (NCT02201940)	ASTRAL-2 (NCT02220998)	ASTRAL-3 (NCT02201953)	ASTRAL-4 (NCT02201901)
Tyrimo vieta	Daugiacentris: 81 centras Jungtinėse Amerikos Valstijose, Kanadoje, Europoje ir Honkonge.	Daugiacentris: 51 centras Jungtinėse Amerikos Valstijose.	Daugiacentris: 76 centrai Jungtinėse Amerikos Valstijose, Kanadoje, Europoje (Prancūzijoje, Vokietijoje, Italijoje, Jungtinėje Karalystėje), Australijoje, Naujojoje Zelandijoje.	Daugiacentris: 47 centrai Jungtinėse Amerikos Valstijose.
Tyrimo planas (dizainas)	Randomizuotas, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas III fazės tyrimas.	Randomizuotas, atviras III fazės tyrimas.	Randomizuotas, atviras III fazės tyrimas.	Randomizuotas, atviras III fazės tyrimas.
Tyrimo trukmė	12 savaičių	12 savaičių	12–24 savaitės	12–24 savaitės
Randomizacijos būdas	Pacientai randomizuoti santykiu 5:1 dėl sofosbuviro ir velpatasviro arba placebo vartojimo. Randomizacija suskirstyta pagal genotipą (1, 2, 4, 6 arba neapibrėžtas) ir cirozės buvimą arba nebuvimą. Dėl mažo 5 genotipo HCV infekcijos paplitimo šie pacientai randomizuoti nebuvo; jie buvo įtraukti tik į sofosbuviro ir velpatasviro grupę.	Pacientai randomizuoti santykiu 1:1 dėl sofosbuviro ir velpatasviro vartojimo 12 savaičių vieną kartą per parą vartojant pastovios dozės sudėtinę tabletę arba sofosbuvirą kartu su svoriu pagrįsta ribavirino doze. Randomizacija suskirstyta pagal cirozės buvimą arba nebuvimą atrankos metu ir būklę ankstesnio gydymo atžvilgiu.	Pacientai randomizuoti santykiu 1:1 dėl sofosbuviro ir velpatasviro vartojimo 12 savaičių laikotarpiu arba sofosbuviro ir ribavirino vartojimo 24 savaičių laikotarpiu. Randomizacija suskirstyta pagal cirozės buvimą arba nebuvimą atrankos metu ir būklę ankstesnio gydymo atžvilgiu.	Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1:1 priskirti vartoti pastovios dozės sudėtinę tabletę, kurioje yra 400 mg sofosbuviro ir 100 mg velpatasviro, vartojamą per burną vieną kartą per parą 12 savaičių; sofosbuvirą ir velpatasvirą kartu su ribavirinu vieną kartą per parą 12 savaičių; arba sofosbuvirą ir velpatasvirą vieną kartą per parą 24 savaites. Randomizacija suskirstyta pagal HCV genotipą.
Aklumo metodas	Dvigubai koduotas	Atviras	Atviras	Atviras
Tiriamoji grupė	n = 624	n = 134	n = 277	* SOF / VEL, 12 savaičių: n = 90
Kontrolinė grupė	n = 116	n = 132	n = 275	* SOF / VEL + ribavirinas, 12 savaičių: n = 87 * SOF / VEL, 24 savaitės: n = 90
Pirminė vertinamoji baigtis	Pirminė vertinamoji baigtis visuose ASTRAL tyrimuose buvo nuolatinis virusologinis atsakas (SVR) praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos. SVR apibrėžtas kaip HCV RNA lygis, mažesnis nei 15 TV viename mililitre.			
Antrinės vertinamosios baigtys	Antrinės vertinamosios baigtys apėmė nepageidaujamų reiškinių pasireiškimą dažnį ir gydymo nutraukimą dėl nepageidaujamų reiškinių.	-	-	Pokytis nuo pradinio Child-Pugh-Turcotte (CPT) vertinimo ir kepenų ligos galutinės stadijos įvertinimo modelio (MELD) balų praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos.
Stebėjimo trukmė	12 savaičių gydymo + 12 savaičių stebėjimo po gydymo užbaigimo.	12 savaičių gydymo + 12 savaičių stebėjimo po gydymo užbaigimo.	12–24 savaitės gydymo + 12 savaičių stebėjimo po gydymo užbaigimo.	12–24 savaitės gydymo + 12 savaičių stebėjimo po gydymo užbaigimo.

12.2. Tiriamieji:

12.2.1. Nurodykite tiriamųjų įtraukimo ir neįtraukimo į randomizuotus klinikinius tyrimus kriterijus pagal lentelėje siūlomą formą. Paryškinkite skirtumus tarp pateiktų randomizuotų klinikinių tyrimų.

6 lentelė. Kriterijai, pagal kuriuos tiriamieji buvo įtraukti į randomizuotus klinikinius tyrimus.

Kriterijai	ASTRAL-1	ASTRAL-2 and ASTRAL-3	ASTRAL-4
Įtraukimo kriterijai	<ul style="list-style-type: none"> - 18 metų amžiaus arba vyresni. - Lėtinė infekcija su 1, 2, 4, 5 arba 6 genotipo HCV. - Tyrime galėjo dalyvauti tiek anksčiau negydyti (pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas HCV gydymas), tiek anksčiau gydyti pacientai (kurie anksčiau buvo gydyti dėl HCV taikant interferoną apimančią gydymo režimą, tačiau neturėjo nuolatinio virusologinio atsako). - Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems nustatyta cirozė. 	<ul style="list-style-type: none"> - 18 metų amžiaus arba vyresni. - HCV infekcija trunka ne trumpiau nei 6 mėnesius. - Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems kompensuota cirozė nustatyta arba ne. - Pacientai, užsikrėtę 2 genotipo HCV (tik ASTRAL-2). - Pacientai, užsikrėtę 3 genotipo HCV (tik ASTRAL-3). 	<ul style="list-style-type: none"> - 18 metų amžiaus arba vyresni. - Lėtinė bet kurio genotipo HCV infekcija ir dekompensuota cirozė, klasifikuojama kaip Child-Pugh-Turcotte B klasės cirozė. - Pacientams, laukiantiems kepenų transplantacijos, tyrimo gydymas turėjo prasidėti likus bent 12 savaičių iki numatytos transplantacijos datos.
Neįtraukimo kriterijai	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientai, kuriems praeityje buvo pasireiškusi kepenų funkcijos dekompensacija arba hepatoceliulinė karcinoma. - Pacientai, kurie anksčiau nutraukė HCV gydymą dėl nepageidaujimų reiškinių. - Pacientai, kurie anksčiau vartojo bet kokį nukleotidui analogišką HCV NS5B inhibitorių arba bet kokį NS5A inhibitorių. 	<ul style="list-style-type: none"> - Klinikiniai kepenų funkcijos dekompensacijos požymiai. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientai, kuriems atlikta kepenų transplantacija. - Pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti bet koku NS5A inhibitoriumi arba nukleotidui analogišku NS5B inhibitoriumi. - Pacientai, kuriems nustatytas 30 000 kubiniame milimetre arba mažesnis trombocitų skaičius arba mažesnis nei 50 ml per minutę kreatinino klirensas.

12.2.2. Lentelėje nurodykite tiriamųjų charakteristikas tyrimo pradžioje. Pažymėkite skirtumus tarp grupių.

7 lentelė. Pacientų charakteristikos per pradinį ASTRAL-1 klinikinio tyrimo vertinimą.

Pradinės charakteristikos	Placebo (N=116)	SOF/VEL (N=624)
Vidutinis amžius (intervalas) – metais	53 (25-74)	54 (18-82)
Vyrai – n (%)	68 (59)	374 (60)
Vidutinis kūno masės indeksas (intervalas)	26 (18-40)	27 (17-57)
Regionas – n (%)		
Šiaurės Amerika	52 (45)	289 (46)
Europa	60 (52)	316 (51)

Honkongas	4 (3)	19 (3)
HCV genotipas		
1a	46 (40)	210 (34)
1b	19 (16)	118 (19)
2	21 (18)	104 (17)
4	22 (19)	116 (19)
5	0	35 (6)
6	8 (7)	41 (7)
Kompensuota cirozė – n (%)	21 (18)	121 (19)
Ankstesnis HCV gydymas – n/N (%)		
Ne	83/116 (72)	423/624 (68)
Taip	33/116 (28)	201/624 (32)
Proteazės inhibitorius, peginterferonas ir ribavirinas	6/33 (18)	56/201 (28)
Peginterferonas ir ribavirinas	24/33 (73)	122/201 (61)
Nepegiliuotas interferonas su ribavirinu arba be jo	3/33 (9)	23/201 (11)
SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras.		

8 lentelė. Pacientų charakteristikos per pradinį ASTRAL-2 ir ASTRAL-3 klinikinio tyrimo vertinimą.

Pradinės charakteristikos	ASTRAL-2 (HCV 2 genotipas)		ASTRAL-3 (HCV 3 genotipas)	
	SOF/VEL 12 savaitių (N=134)	SOF/RBV 12 savaitių (N=132)	SOF/VEL 12 savaitių (N=277)	SOF/RBV 24 savaitių (N=275)
Vidutinis amžius (intervalas) – metais	57 (26-81)	57 (23-76)	49 (21-76)	50 (19-74)
Vyrai – n (%)	86 (64)	72 (55)	170 (61)	174 (63)
Vidutinis kūno masės indeksas (intervalas)	28 (17-45)	29 (19-61)	26 (17-48)	27 (17-56)
Rasė – n (%)				
Baltaodžiai	124 (93)	111 (84)	250 (90)	239 (87)
Juodaodžiai	6 (4)	12 (9)	3 (1)	1 (<1)
Azijiečiai	1 (1)	5 (4)	23 (8)	29 (11)
Kita	3 (2)	4 (3)	1 (<1)	6 (2)
Kompensuota cirozė – n (%)	19 (14)	19 (14)	80 (29)	83 (30)
Ankstesnis HCV gydymas – n (%)				
Ne	115 (86)	112 (85)	206 (74)	204 (74)
Taip	19 (14)	20 (15)	71 (26)	71 (26)
Atsakas į ankstesnį HCV gydymą – n/N (%)				
Jokio atsako	3/19 (16)	3/20 (15)	20/71 (28)	24/71 (34)
Atkrytis arba proveržis	16/19 (84)	17/20 (85)	51/71 (72)	47/71 (66)
RBV – ribavirinas; SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras.				

9 lentelė. Pacientų charakteristikos per pradinį ASTRAL-4 klinikinio tyrimo vertinimą.

Pradinės charakteristikos	SOF/VEL (12 savaitių) (N=90)	SOF/VEL + RBV (12 savaitių) (N=87)	SOF/VEL (24 savaitių) (N=90)
Vidutinis amžius (intervalas) – metais	58 (42-73)	58 (40-71)	58 (46-72)
Vyrai – n (%)	57 (63)	66 (76)	63 (70)
Vidutinis kūno masės indeksas (intervalas)	31 (17-56)	30 (20-55)	30 (18-50)
HCV genotipas			
1a	50 (56)	54 (62)	55 (61)
1b	18 (20)	14 (16)	16 (18)

2	4 (4)	4 (5)	4 (4)
3	14 (16)	13 (15)	12 (13)
4	4 (4)	2 (2)	2 (2)
6	0	0	(1)
CPT balas – n (%)			
≤6	3 (3)	6 (7)	7 (8)
7	36 (40)	23 (26)	21 (23)
8	31 (34)	41 (47)	34 (38)
9	19 (21)	13 (15)	22 (24)
10	1 (1)	4 (5)	6 (7)
MELD balas – n (%)			
<10	36 (40)	29 (33)	26 (29)
10-15	50 (56)	54 (62)	59 (66)
≥16	4 (4)	4 (5)	5 (6)
CPT – Child-Pugh Turcotte; MELD – paskutinės stadijos inkstų ligos modelis (angl. Model For End-Stage Liver Disease); RBV – ribavirinas; SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras.			

12.3. Rezultatai:

12.3.1. Aprašykite randomizuoto klinikinio tyrimo rezultatus: kuris rodmuo ar rodmenų grupė tyrimo protokole buvo nurodyti kaip pirminė vertinamoji baigtis, kurie – kaip antrinės vertinamosios baigtys.

10 lentelė. Randomizuotų klinikinių tyrimų pirminės ir antrinės vertinamosios baigtys.

	ASTRAL-1	ASTRAL-2 and ASTRAL-3	ASTRAL-4
Pirminė vertinamoji baigtis	Nuolatinis virusologinis atsakas praėjus 12 savaičių po gydymo (apibrėžiamas kaip HCV RNA lygis, mažesnis nei 15 TV viename mililitre)	Nuolatinis virusologinis atsakas praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos.	Nuolatinis virusologinis atsakas praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos.
Antrinės vertinamosios baigtys	Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis ir gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių.	Jokių antrinių vertinamųjų baigčių.	Pokytis nuo pradinio Child-Pugh-Turcotte (CPT) vertinimo ir kepenų ligos galutinės stadijos įvertinimo modelio (MELD) balų praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos.

12.3.2. Pagrįskite tirtų rezultatų tinkamumą sprendimui priimti. Rezultatai gali būti terapiniai, sveikatos sąlygotos gyvenimo kokybės pokytis ar kiti. Pateikti duomenys turi būti aprašyti protokole, o ne gauti atlikus *post-hoc* analizę (*Post-hoc* analizės duomenys gali būti pagalbiniai, bet ne pagrindiniai).

Pirminė nuolatinio virusologinio atsako (SVR) vertinamoji baigtis reiškia, kad pacientas buvo gydomas dėl hepatito C viruso, o tai yra pagrindinis HCV gydymo tikslas. Atsižvelgiant į šią vertinamąją baigtį, klinikiniais tyrimais įrodytas „Eplusa“ veiksmingumas. Atlikus klinikinius

tyrimus, taip pat nustatyta, kad sofosbuviras / velpatasviras yra saugus ir gerai toleruojamas gydymo variantas.

Taigi „Eplusa“ (sofosbuviras / velpatasviras) yra veiksminga visų genotipų HCV gydymo priemonė, padedanti pasiekti 99 % vidutinį nuolatinį virusologinį atsaką. „Eplusa“ tinka skirtingiems pacientų pogrupiams, įskaitant pacientus, kuriems nustatyta cirozė arba dekompensuota cirozė, bei anksčiau negydytus ir anksčiau gydytus pacientus. „Eplusa“ pasižymi gerai toleruojamu saugumo profiliu.

12.3.3. Jeigu naudojamas pakaitinis (surogatinis) rodmuo, pagal lentelėje pateiktą formą pateikite duomenis apie rodmens patikimumą (ar tas rodmuo tikrai tinka vaisto efektyvumui įvertinti) ir pagrįstumą (kiek tas rodiklis svarbus klinikinėje praktikoje) ir jo naudojimą Lietuvos klinikinėje praktikoje.

12.3.4. Tiriamųjų judėjimas:

11 lentelė. Tiriamųjų judėjimas per ASTRAL-1 klinikinį tyrimą.

	SOF/VEL, n	Placebo, n
Randomizuotas tyrimas	625	116
Nepradėjo gydymo	1	0
Pradėjo gydymą	624	116
Nutraukė gydymą	2	3
Dėl nepageidaujamo reiškinių	1	2
Nebebuvo įmanoma stebėti	1	0
Reikalavimų nesilaikymas / neatitiktis jiems	0	1
Užbaigė gydymą	622	113
Įvertintas veiksmingumas	624	116

12 lentelė. Tiriamųjų judėjimas per ASTRAL-2 klinikinį tyrimą.

	SOF/VEL, n	SOF + ribavirin
Randomizuotas tyrimas	135	134
Pradėjo gydymą	134	132
Nutraukė gydymą	1	1
Dėl nepageidaujamo reiškinių	1	0
Nebebuvo įmanoma stebėti	0	1
Užbaigė gydymą	133	131
Įvertintas veiksmingumas	134	132

13 lentelė. Tiriamųjų judėjimas per ASTRAL-3 klinikinį tyrimą.

	SOF/VEL, n	SOF + ribavirin
Randomizuotas tyrimas	278	280
Nepradėjo gydymo	1	5
Pradėjo gydymą	277	275

Nutraukė gydymą	2	21
Dėl nepageidaujamo reiškinių	0	9
Nebebuvo įmanoma stebėti	0	4
Reikalavimų nesilaikymas / neatitiktis jiems	1	2
Veiksmingumo trūkumas	1	1
Atsiėmė sutikimą	0	3
Mirtis	0	2
Užbaigė gydymą	275	254
Įvertintas veiksmingumas	277	275

14 lentelė. Tiriamųjų judėjimas per ASTRAL-4 klinikinį tyrimą.

	SOF/VEL (12 savaitių)	SOF/VEL + RBV (12 savaitių)	SOF/VEL (24 savaitių)
Randomizuotas tyrimas	90	88	90
Nepradėjo gydymo	0	1	0
Pradėjo gydymą	90	87	90
Nutraukė gydymą	1	5	6
Dėl nepageidaujamo reiškinių	1	4	4
Reikalavimų nesilaikymas / neatitiktis jiems	0	0	1
Veiksmingumo trūkumas	0	1	1
Užbaigė gydymą	89	82	84
Įvertintas veiksmingumas	90	87	90

RBV – ribavirinas; SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras.

12.3.5. Kritinis randomizuoto klinikinio tyrimo įvertinimas

15 lentelė. Randomizuotų klinikinių tyrimų kokybės vertinimo kriterijai.

Tyrimo apibūdinimas	ASTRAL-1	ASTRAL-2, ASTRAL-3	ASTRAL-4
Ar tyrimas randomizuotas?	Taip	Taip	Taip
Ar randomizacijos būdas aprašytas?	Taip	Taip	Taip
Ar laikytasi slapto priskyrimo grupei principo?	Taip	Ne	Ne
Ar tyrimo pradžioje grupės buvo panašios pagal prognostinius veiksnius?	Taip	Taip	Taip
Ar tyrimas buvo dvigubai aklas?	Taip	Ne	Ne

Tyrimo apibūdinimas	ASTRAL-1	ASTRAL-2, ASTRAL-3	ASTRAL-4
Ar tyrimo metu išryškėjo disbalansas tarp grupių?	Ne	Ne	Ne
Ar yra duomenų, kad autoriai nustatė daugiau rodmenų negu publikuota?	Ne	Ne	Ne
Ar analizė atlikta ketinimo gydytis (ITT) principu?	Taip	Taip	Taip

12.3.6. Pateiktų randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatai:

12.3.6.1. Pateikite visus tinkamus randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatus, kurie svarbūs sprendimui priimti. Ketinimo gydytis principu atliktos analizės duomenys turi būti pateikti visada. Jei pacientai buvo išbraukti iš analizės, pagrįskite, kodėl.

12.3.6.2. Jei yra daugiau negu vienas tyrimas, duomenis pateikite lentelėje.

12.3.6.3. Informacija taip pat gali būti pateikta grafiškai (pvz., *Kaplan-Meier* kreive) ar lentelėse.

12.3.6.4. Apie kiekvieną vertinamąją baigtį turi būti pateikti šie duomenys:

12.3.6.4.1. matavimo vienetas;

12.3.6.4.2. poveikio (efekto) dydis; dichotominių rezultatų duomenys turėtų būti išreikšti reliatyvia rizika arba šansų santykiu ir rizikų arba santykių skirtumu. Atlikdami laiko iki įvykio analizę pateikite pavojaus santykį. Turi būti pateikti absoliutūs ir santykiniai duomenys;

12.3.6.4.3. 95% pasikliautinis intervalas kiekvienos grupės pacientų skaičius, įtrauktas į ketinimo gydytis principu atliktą analizę;

12.3.6.4.4. jei naudojami tarpiniai randomizuotų klinikinių tyrimų duomenys, tai turi būti aiškiai nurodyta, taip pat turi būti nurodyta, koku laiko momentu duomenys buvo paimti ir kiek laiko liko iki tyrimo pabaigos;

12.3.6.4.5. kiti svarbūs duomenys, kurie gali padėti interpretuoti rezultatus, gali būti taip pat pateikti, pvz., gydymo režimo ar tyrimo protokolo laikymasis.

12.3.6.5. Nurodykite, pagrįskite ir aptarkite bet kokius kliniškai reikšmingus skirtumus.

12.3.6.6. Aprašykite kitas atliktas analizes (pvz., pogrupių analizes), nurodydami, ar jos buvo numatytos protokole iš anksto ar yra žvalgomosios.

16 lentelė. Rezultatai.

Klinikinis tyrimas	Pirminės vertinamosios baigties rezultatai	Antrinės vertinamosios baigties rezultatai
ASTRAL-1 (1, 2, 4, 5, 6 genotipai)	<p>Nuolatinio virusologinio atsako norma praėjus 12 savaičių po gydymo Sofosbuviro ir velpatasviro grupė:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bendroji: 99 % (95 % pasiklovimo intervalas [CI], nuo 98 iki >99). 1a genotipo pacientai: 98 % (95 % CI, nuo 95 iki >99). 	<p>Gydymo nutraukimas</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 (<1 %) pacientas sofosbuviro ir velpatasviro grupėje nutraukė gydymą anksčiau laiko dėl nepageidaujamo reiškimo (nerimo priepuolio). 2 (2 %) pacientai placebo grupėje nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo

	<ul style="list-style-type: none"> • 1b genotipas: 99 % (95 % CI, nuo 95 iki 100). • 2 genotipas: 100 % (95 % CI, nuo 97 iki 100). • 4 genotipas: 100 % (95 % CI, nuo 97 iki 100). • 5 genotipas: 97 % (95 % CI, nuo 85 iki >99). • 6 genotipas: 100 % (95 % CI, nuo 91 iki 100) su 6 genotipu. • Pacientai, kuriems nustatyta cirozė: 99 % (95 % CI, nuo 95 iki >99). <p>Bendrai, 618/624 pacientų pasiekė nuolatinį virusologinį atsaką. Tik 2 pacientams pasireiškė virusologinis atkrytis. Keturi kiti pacientai priskaičiuojami kaip nepasiekę virusologinio atsako: 2 pacientų nebebuvo įmanoma stebėti (tad nebuvo galimybės išmatuoti jų virusologinio atsako), 1 pacientas nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio, o 1 pacientas mirė.</p> <p><u>Placebo grupė:</u> nė vienas iš 116 placebo grupės pacientų neturėjo nuolatinio virusologinio atsako.</p>	<p>reiškinio (padidėjusio aminotransferazių kiekio).</p> <p>Nepageidaujami reiškiniai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reikšmingo nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo dažnių skirtumo sofosbuviro ir velpatasviro grupėje bei placebo grupėje nenustatyta (atitinkamai 78 % ir 77 %). <p>Sunkūs nepageidaujami reiškiniai</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 pacientų (2 %) sofosbuviro ir velpatasviro grupėje pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinų. • Placebo grupėje nė vienam iš pacientų nepasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinų.
<p>ASTRAL-2 (2 genotipas)</p>	<p>Nuolatinio virusologinio atsako norma sofosbuviro ir velpatasviro grupėje buvo 99 % (95 % pasiklivimo intervalas [CI], nuo 96 iki 100), kuri buvo didesnė už 94 % (95 % CI, nuo 88 iki 97) normą sofosbuviro ir ribavirino grupėje (P = 0,02).</p>	<p>Jokių antrinių vertinamųjų baigčių.</p>
<p>ASTRAL-3 (3 genotipas)</p>	<p>Nuolatinio virusologinio atsako norma sofosbuviro ir velpatasviro grupėje buvo 95 % (95 % CI, nuo 92 iki 98), kuri buvo didesnė už 80 % (95 % CI, nuo 75 iki 85) normą sofosbuviro ir ribavirino grupėje (P < 0,001).</p>	<p>Jokių antrinių vertinamųjų baigčių.</p>
<p>ASTRAL-4 (pacientai, kuriems nustatyta dekompenzuota</p>	<p>Nuolatinio virusologinio atsako normos buvo 83 % (95 % pasiklivimo intervalas [CI], nuo 74 iki 90) tarp pacientų, kurie 12 savaičių vartojo sofosbuvirą ir velpatasvirą, 94 % (95 % CI, nuo 87 iki 98) tarp tų, kurie 12 savaičių vartojo sofosbuvirą ir velpatasvirą bei ribaviriną, ir</p>	<p><u>CPT balas</u> 47 % pacientų CPT balas nuo pradinio vertinimo pagerėjo, 42 % pacientų CPT balas nepakito, o 11 % pacientų CPT balas pablogėjo.</p> <p><u>MELD balas</u></p>

cirozė, visi genotipai)	86 % (95 % CI, nuo 77 iki 92) tarp tų, kurie 24 savaites vartojo sofosbuvirą ir velpatasvirą.	Iš 223 pacientų, kurių pradinio MELD vertinimo balas buvo mažesnis nei 15, kurių MELD duomenys po gydymo buvo pasiekiami 12 savaičių, iš viso 51 % pacientų nustatytas geresnis MELD balas, 22 % nenustatyto jokio MELD balo pakitimo, o 27 % nustatytas MELD balo pablogėjimas. Iš 27 pacientų, kurių pradinis MELD vertinimo balas buvo 15 arba didesnis, 81 % pacientų nustatytas geresnis MELD balas, 11 % nenustatyta jokio MELD balo pakitimo, o 7 % nustatytas MELD balo pablogėjimas.
-------------------------	---	--

12.3.7. Nepageidaujami poveikiai:

12.3.7.1. Pateikite informaciją apie nepageidaujamus poveikius, pastebėtus pagal prašomą kompensuoti indikaciją vartojant vaistinį preparatą. Pirmenybė teikiama randomizuotų klinikinių tyrimų duomenims. Tačiau gali būti reikšmingi ir nekontroliuojamų tyrimų duomenys, pvz., vaistinio preparato stebėjimo patekus jam į rinką duomenys.

12.3.7.2. Pateikite duomenis apie visus svarbius nepageidaujamus poveikius kiekvienai intervencijos grupei, nurodydami nepageidaujamą poveikį patyrusių tiriamųjų skaičių ir šios grupės procentą bei visos grupės tiriamųjų skaičių. Nurodykite nepageidaujamo poveikio reliatyvią riziką ir rizikų skirtumą su 95 proc. pasikliautiniu intervalu. Duomenis pateikite lentelėje.

17 lentelė. Nepageidaujamų reiškinių duomenys iš randomizuoto kontroliuojamo tyrimo ASTRAL-1.

Nepageidaujamas reiškinys	Sofosbuviras / velpatasviras (n = 624)	Placebas (n = 116)
Bet koks nepageidaujamas reiškinys	485 (78%)	89 (77%)
Sunkus nepageidaujamas reiškinys*	15 (2%)	0
Dažni nepageidaujami reiškiniai (pasireiškę bent 5% bet kurios grupės pacientų)		
Galvos skausmas	182 (29%)	33 (28%)
Nuovargis	126 (20%)	23 (20%)
Nazofaringitas	79 (13%)	12 (10%)
Pykinimas	75 (12%)	13 (11%)
Nemiga	50 (8%)	11 (9%)
Viduriavimas	48 (8%)	8 (7%)
Asthenija	41 (7%)	9 (8%)
Artralgija	40 (6%)	9 (8%)
Kosulys	39 (6%)	4 (3%)
Nugaros skausmas	29 (5%)	11 (9%)
Mialgija	25 (4%)	6 (5%)

* Joks vienas sunkus nepageidaujamas reiškinys nepasireiškė daugiau nei 1 pacientui. Sofosbuviro ir velpatasviro grupėje 15 pacientų pasireiškė šie 19 sunkių nepageidaujimų reiškiniai: abscesas galūnėje, ūminis miokardo infarktas, apendicitas, bronchitas, celiulitas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, epilepsija, galūnių nekrozė, gastroenteritas, gripas, raiščių patempimas, plaučių vėžys, manija, stiprus širdies plakimas, sukamosios manžetės sindromas, nedidelė žarnų obstrukcija, staigi mirtis dėl nežinomos priežasties, viršutinės galūnės lūžis ir vestibulinis neuronitas.

18 lentelė. Nepageidaujimų reiškiniai duomenys iš randomizuoto kontroliuojamo tyrimo ASTRAL-2/3.

	2 genotipas		3 genotipas	
	SOF/VEL (n = 134)	SOF + RBV (n = 132)	SOF/VEL (n = 277)	SOF + RBV (n = 275)
Bet koks nepageidaujamas reiškinys	92 (69%)	101 (77%)	245 (88%)	260 (95%)
Sunkus nepageidaujamas reiškinys	2 (1%)	2 (2%)	6 (2%)	15 (5%)
Nutraukimas dėl nepageidaujamo reiškinio	1 (1%)	0	0	9 (3%)
Mirtis	2 (1%)	0	0	3 (1%)
Dažni nepageidaujami reiškiniai (pasireiškę bent 10% bet kurios grupės pacientų)				
Nuovargis	20 (15%)	47 (36%)	71 (26%)	105 (38%)
Galvos skausmas	24 (18%)	29 (22%)	90 (32%)	89 (32%)
Pykinimas	14 (10%)	19 (14%)	46 (17%)	58 (21%)
Nemiga	6 (4%)	18 (14%)	31 (11%)	74 (27%)
Dirginimas	4 (3%)	9 (7%)	23 (8%)	40 (15%)
Niežulys	6 (4%)	7 (5%)	8 (3%)	35 (13%)
Nazofaringitas	8 (6%)	2 (2%)	34 (12%)	33 (12%)
Kosulys	4 (3%)	6 (5%)	14 (5%)	35 (13%)
Dispepsija	1 (1%)	5 (4%)	9 (3%)	30 (11%)
RBV – ribavirinas; SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras.				

19 lentelė. Nepageidaujimų reiškiniai duomenys iš randomizuoto kontroliuojamo tyrimo ASTRAL-4.

	SOF/VEL (12 savaičių) (n = 90)	SOF/VEL + RBV (12 savaičių) (n = 87)	SOF/VEL (24 savaičių) (n = 90)
Gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamo reiškinio	1 (1%)	4 (5%)	4 (4%)
Mirtis	3 (3%)	3 (3%)	3 (3%)
Sunkus nepageidaujamas reiškinys	17 (19%)	14 (16%)	16 (18%)
Bet koks nepageidaujamas reiškinys	73 (81%)	79 (91%)	73 (81%)
Dažni nepageidaujami reiškiniai (pasireiškę bent 10% bet kurios grupės pacientų)			
Nuovargis	23 (26%)	34 (39%)	21 (23%)
Pykinimas	22 (24%)	22 (25%)	18 (20%)
Galvos skausmas	23 (26%)	18 (21%)	17 (19%)

Anemija	4 (4%)	27 (31%)	3 (3%)
Viduriavimas	6 (7%)	18 (21%)	7 (8%)
Nemiga	9 (10%)	12 (14%)	9 (10%)
Niežulys	10 (11%)	4 (5%)	4 (4%)
Raumenų spazmas	3 (3%)	10 (11%)	4 (4%)
Dusulys	4 (4%)	9 (10%)	2 (2%)
Kosulys	2 (2%)	9 (10%)	0
RBV – ribavirinas; SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras.			

12.3.7.3. Trumpai apžvelkite vaistinio preparato saugumą atsižvelgdami į sprendžiamą problemą.

„Eplusa“ (sofosbuviras/velpatasviras) pasižymi gerai toleruojamu saugumo profiliu. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta per klinikinius tyrimus, buvo galvos skausmas, nuovargis ir pykinimas (atvejų dažnis $\geq 10\%$). Šių ir kitų nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta, placebo gydytų pacientų grupėje ir „Eplusa“ gydytų pacientų grupėje dažnis buvo panašus. Sunkių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis yra mažas (3,2 %). Gydomo nutraukimo dažnis yra 0,2 %.

IV. KLINIKINIO ĮRODYMO INTERPRETAVIMAS

13. Suformuluokite teiginį apie pagrindinius klinikinių įrodymų duomenis, atskleisdami vaistinio preparato naudą ir riziką.

„Eplusa“ (sofosbuviras / velpatasviras) yra veiksminga visų genotipų HCV gydymo priemonė, padedanti pasiekti 99 % vidutinį nuolatinį virusologinį atsaką. „Eplusa“ tinka skirtingiems pacientų pogrupiams, įskaitant pacientus, kuriems nustatyta cirozė arba dekompenzuota cirozė, bei anksčiau negydytus ir anksčiau gydytus pacientus. „Eplusa“ pasižymi gerai toleruojamu saugumo profiliu.

14. Pateikite vaistinio preparato klinikinių įrodymų stipriųjų ir silpnųjų savybių santrauką.

Klinikinis tyrimas	Klinikinių įrodymų stipriosios pusės	Klinikinių įrodymų silpnosios pusės
ASTRAL-1	Toliau pateikti duomenys taikomi visiems ASTRAL tyrimams. - Tyrimus patvirtino kiekvieno dalyvaujančio tyrimo centro institucinė peržiūros taryba arba nepriklausomas etikos komitetas. Tyrimai atlikti laikantis Helsinkio deklaracijos, geros klinikinės praktikos gairių bei vietinių norminių reikalavimų.	- Į ASTRAL-1 tyrimą neįtraukti pacientai iš tam tikrų regionų, kur labai paplitę retesni HCV genotipai ir potipiai. - Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas sofosbuviru arba NS5A apimančiu režimu nebuvo sėkmingas, į tyrimą neįtraukti.
ASTRAL-2, ASTRAL-3	- Nepriklausomas duomenų ir saugumo stebėjimo komitetas peržiūrėjo tyrimų eigą ir priežiūros procedūrą.	- Į tyrimą neįtraukti pacientai, sergantys dekompenzuota kepenų liga.
ASTRAL-4		- Tyrimu nebuvo galima nustatyti reikšmingų skirtumų tarp trijų gydymo grupių.

	<ul style="list-style-type: none"> - Buvo suderintos demografinės ir pradinės klinikinės tyrimų grupių charakteristikos. - Vertinimai atlikti kliniškai reikšminguose pacientų pogrupiuose. - Rezultatų analizė atlikta pagal ketinimo gydytis (ITT) principą. 	<ul style="list-style-type: none"> - Į tyrimą įtraukti tik tie pacientai, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo kepenų dekomensacija, todėl rezultatų negalima bendrai priskirti pacientams, sergantiems sunkesne kepenų liga. - Pacientų, sergančių 2, 4 arba 6 genotipo HCV, skaičiai buvo maži.
--	---	--

15. Trumpai nurodykite įrodymų tinkamumą sprendimui priimti. Aptarkite randomizuotų klinikinių tyrimų vertinamųjų baigčių atitiktį pacientų naudai klinikinėje praktikoje.

Atlikus ASTRAL klinikinius tyrimus, nustatyta 99 % vidutinė nuolatinio virusologinio atsako norma. SVR yra kliniškai reikšmingas indikatorius, kuris reiškia, kad paciento virusinė infekcija buvo išgydyta.

16. Nurodykite visus veiksnius, kurie gali turėti įtakos tyrimo išoriniam validumui (t. y. randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatų ekstrapoliaciją pacientams klinikinėje praktikoje). Pvz., kaip vaistas buvo vartojamas tyrimo metu, kuo tyrimas skyrėsi nuo kasdienės praktikos, kaip pasirinkti pacientai. Nurodykite visus kriterijus, kuriais remiantis vaistas bus skiriamas pacientams klinikinės praktikos metu.

„Epclusa“ (sofosbuviro / velpatasviro) dozavimas ir vartojimas per klinikinius tyrimus atitinka klinikinėje praktikoje rekomenduojamą naudojimą. Tyrimų pacientų populiacija atitinka užregistruotą indikaciją; jai siekiama suteikti kompensaciją.