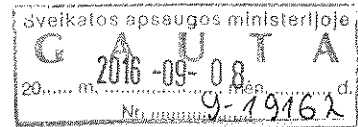


J. Tamošaitis
20160908



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2016-09-08 Nr. (118) AR-1851

I

Nr.

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

HARVONI (ledipasviras ir sofosbuviras) 90 mg/400 mg plėvele dengtos tabletės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Harvoni skirtas suaugusiesiems lėtiniam hepatitui C (LHC) gydyti.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Hepatitis C (B18.2).

1.4. Siūlomi apribojimai

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. Vartojimas kartu su rozuvastatinu arba jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais. *Harvoni* negalima vartoti su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sofosbuviro.

Komentaras: Nurodyti apribojimai yra vaisto vartojimo kontraindikacijos.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Farmakoterapinė grupė: tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas – J05AX65.

Veikimo mechanizmas

Ledipasviras yra HCV inhibitorius, veikiantis HCV NS5A baltymą, atsakingą už RNR replikaciją ir HCV virionų sancaupą. Biochemiškai patvirtinti ledipasviro vykdomą NS5A slopinimą šiuo metu neįmanoma, nes NS5A neatlieka fermentinės funkcijos. In vitro atsparumo atrankos ir kryžminio atsparumo tyrimai rodo, kad ledipasviras savo veikimo mechanizmu veikia NS5A.

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

Dozavimas

Rekomenduojama Harvoni dozė yra viena tablet kartą per parą kartu su maistu arba be jo. Gydomo trukmė nurodyta lentelėje:

Pacientų populiacija*	Gydymo trukmė
<i>Pacientai, sergantys 1, 4, 5 arba 6 genotipo LHC</i>	
Pacientai, kurie neserga kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni. - Galima apsvarstyti 8 savaičių gydymą Harvoni anksčiau negydytiems 1 genotipo infekcija infekuoties pacientams (žr. 5.1 skyrių, ION-3 tyrimas). - Reikia apsvarstyti 12 savaičių gydymą Harvoni ir ribavirino deriniu arba 24 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino) anksčiau gydytiems pacientams, kuriems tolesnio kartotinio gydymo variantai yra neaiškūs (žr. 4.4 skyrių).
Pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino deriniu arba 24 savaičių gydymas Harvoni (be ribavirino). - Galima apsvarstyti 12 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino) pacientams, kuriems yra maža klinikinio ligos progresavimo rizika ir kuriems yra tolesnio kartotinio gydymo variantų (žr. 4.4 skyrių).
Pacientai po kepenų transplantacijos, nesergantys kepenų ciroze arba sergantys kompensuota kepenų ciroze	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino deriniu (žr. 5.1 skyrių). - Pacientams, kuriems netinka ribavirinas arba kurie jo netoleruoja, galima apsvarstyti 12 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino) (kepenų ciroze nesergantiems pacientams) arba 24 savaičių gydymą (kepenų ciroze sergantiems pacientams).
Pacientai, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze, nepriklausomai nuo transplantacijos būklės	12 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino deriniu (žr. 5.1 skyrių). - Pacientams, kuriems netinka ribavirinas arba kurie jo netoleruoja, galima apsvarstyti 24 savaičių gydymą Harvoni (be ribavirino).
<i>Pacientai, sergantys 3 genotipo LHC</i>	
Pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze, ir (arba) kuriems ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas	24 savaičių gydymas Harvoni ir ribavirino deriniu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

* Įeina pacientai, koinfekuoti ŽIV (žmogaus imunodeficitu virusu).

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogenezinei gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Šiuo metu lėtinio pirmojo genotipo HCV infekcijos gydymui yra kompensuojami vaistiniai preparatai *Viekirax* (ombitasviras, paritapreviras, ritonaviras) ir *Exviera* (dasabuviras), kurie tiesiogiai veikia į HCV. Ledipasviras kaip ir ombitasviras yra NS5A inhibitorius. Sofosbuviras kaip ir dasabuviras yra NS5B inhibitorius. Todėl *Harvoni* yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

1. ION-1. Afdhal N et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
2. ION-2. Afdhal N et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
3. ION-3. Kowdley KV et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. ION-1	1						1	2
2. ION-2	1						1	2
3. ION-3	1						1	2

* Arsakymas taip vertinamas: 1 balu, ne - 0 balu

** Arsakymas taip vertinamas: 1 balu, ne - 0 balu

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Ledipasviro (LDV) + sofosbuviro (SOF) derinio veiksmingumas buvo vertinamas atliekant tris atvirus 3 fazės tyrimus. Iš viso dalyvavo 1 950 pacientai, kuriems nustatytas 1 genotipo lėtinis hepatitas C: ION- 1 tyrime dalyvavo anksčiau negydyti hepatitu C sergantys pacientai su kepenų ciroze ir be jos; ION- 2 tyrime dalyvavo hepatitu C sergantys pacientai su kepenų ciroze ar be jos,

kuriems ankstesnis gydymas interferonu ir ribavirinu su proteazės inhibitoriumis arba be jo buvo neveiksmingas; ION-3 tyrime dalyvavo anksčiau negydyti hepatitu C sergantys pacientai, be kepenų cirozės. Visi pacientai sirgo kompensuota kepenų liga. Šių tyrimų metu ledipasviro (LDV)/sofosbuviro (SOF) ir ribavirino derinio veiksmingumas buvo lyginamas su LDV/SOF veiksmingumu. Visose grupėse LDV dozė buvo 90 mg, SOF 400 mg. Ribavirino buvo skiriama 2 k./d. pagal kūno svorį (<75kg 1000 mg, >75 kg 1200 mg). Klinikinių tyrimų metu HCV RNR vertės serume buvo matuojamos naudojant *COBAS TaqMan* HCV testą (2.0 versiją), skirtą naudoti su „*High Pure System*“. Tyrimų metu mažiausia kiekybinio nustatymo riba (LLOQ) buvo 25 TV/ml. Pagrindinė vertinamoji baigtis, nustatanti HCV gydymo veiksmingumą, buvo stabilus viruso atsakas (SVA), kuris buvo apibrėžiamas taip: HCV RNR vertė yra mažesnė už LLOQ praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos.

- ION-1

865 tiriamieji santykiu 1:1:1:1 buvo randomizuoti į 4 grupes: 1) LDV/SOF 12 sav. (n=214); 2) LDV/SOF + ribavirino 12 sav. (n=217); 3) LDV/SOF 24 sav. (n=217); 4) LDV/SOF + ribavirino 24 sav. (n=217). Iš visų tiriamųjų 16% pacientų buvo kepenų cirozė, 67% pacientų buvo nustatytas 1a genotipo HCV viruso infekcija. Visose keturiose grupėse pasiektas SVA dažnis buvo panašus. LDV/SOF 12 sav. grupėje SVA buvo pasiektas 99% pacientų (95% PI 96-100), LDV/SOF + ribavirino derinio 12 sav. grupėje SVA dažnis buvo 97% (95% PI 94-99), LDV/SOF 24 sav. ir LDV/SOF + ribavirino 24 sav. grupėje SVA dažniai atitinkamai buvo 98% (95% PI 95-99) ir 99% (95% PI 97-100).

- ION-2

Pacientai 1:1:1:1 buvo randomizuoti į 4 grupes: 1) LDV/SOF 12 sav. (n=109); 2) LDV/SOF + ribavirino 12 sav. (n=111); 3) LDV/SOF 24 sav. (n=109); 4) LDV/SOF + ribavirino 24 sav. (n=111). Iš visų tiriamųjų, 20% pacientų turėjo kepenų cirozę, 79% pacientų buvo nustatyta 1a genotipo HCV infekcija. Pacientai buvo suskirstyti į pogrupius pagal kepenų cirozės buvimą ar nebuvimą, HCV genotipą (1a ar 1b) ir atsaką į ankstesnį HCV gydymą (atkrytis/protrūkis ar atsako nebuvimas). Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį LDV/SOF 12 sav., LDV/SOF + ribavirino 12 sav., LDV/SOF 24 sav. ir LDV/SOF + ribavirino 24 sav. grupėse SVA dažnis atitinkamai buvo 94% (95% PI 87-97), 96% (95% PI 91-99), 99% (95% PI 95-100) ir 99% (95% PI 95-100). Visiems pacientams, pasiekusiems SVA, šis atsakas išliko ir 24 savaitę. Visuose pogrupiuose SVA dažnis buvo panašus, nepriklausomai nuo to, koks buvo viruso genotipas, ar prieš tai buvo gydyta peginterferonu (su ribavirinu, ar be jo, kartu su proteazių inhibitoriais arba be jų).

- ION-3

SVA dažnis LDV/SOF 8 sav., LDV/SOF + ribavirino 8 sav. ir LDV/SOF 12 sav. grupėse buvo pasiektas atitinkamai 94 %, 93% ir 95% pacientų. ION-3 tyrimas parodė, kad LDV/SOF 8 sav. efektyvumas yra ne prastesnis už LDV/SOF 12 sav. ir LDV/SOF + ribavirino 8 sav. LDV/SOF 8 sav. grupėje SVA dažnis buvo 1% mažesnis nei LDV/SOF 12 sav. grupėje ir 1% didesnis nei LDV/SOF + ribavirino 8 sav. grupėje.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- ION-1

Iš viso 10 pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų: 4 (2%) pacientai LDV/SOF 24 sav.) grupėje ir 6 (3%) LDV/SOF + ribavirino 24 sav. grupėje. Grupėse, kuriose vaistų deriniai buvo vartojami 12 sav., nei vienas pacientas nenutraukė tyrimo dėl nepageidaujamų reakcijų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis, galvos skausmas, nemiga ir pykinimas.

Grupėse, kuriose pacientai taip pat vartojo ribaviriną, dažniau pasireiškė nuovargis, nemiga, išsekimas, bėrimas, kosulys, anemija.

- ION-2

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Nei vienas pacientas nenutraukė gydymo anksčiau laiko dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos visose grupėse buvo nuovargis, galvos skausmas ir pykinimas.

- ION-3

Tyrimo metu 3 pacientai nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. 10 pacientų patyrė sunkių nepageidaujamų reakcijų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis, galvos skausmas ir pykinimas. Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo mažesnis LDV/SOF 8 ir 12 sav. grupėse nei LDV/SOF + ribavirino grupėje, atitinkamai 67%, 69% ir 76%.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė: 9 balai

Harvoni yra vaistinis preparatas, skirtas suaugusiųjų lėtiniam pirmojo genotipo hepatitui C gydyti. Preparato sudėtyje esantis ledipasviro ir sofosbuviro derinys tiesiogiai veikia į hepatito C viruso RNR ir slopina jo dauginimąsi. *Harvoni* veikliosios medžiagos yra naujos veikliosios medžiagos, priklausančios jau įrašytoms vaistinių preparatų grupėms, kurioms būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, *Harvoni* skiriamas pacientams, sergantiems pirmojo genotipo lėtinio hepatito C, stabilus virusinis atsakas yra gaunamas 94-99% negydytų ar anksčiau gydytų

pacientų. Šiuo metu pirmojo genotipo lėtiniam virusiniam C hepatitui gydyti kompensuojami vaistiniai preparatai *Viekirax* (ombitasviras, paritapreviras, ritonaviras) ir *Exviera* (dasabuviras). Klinikinių tyrimų, lyginančių *Harvoni* ir *Viekirax/Exviera*, nepateikta. Tarnybos nuomone, *Harvoni* suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininkas



Gintautas Barcys