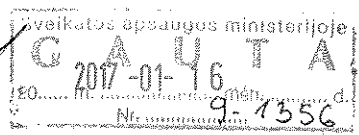


Y. Tencin
2017-01-16



PAŠTUI NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2017-01-16 Nr. *(118) LR-144*
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

ZEPATIER (50 mg elbasviras + 100 mg grazopreviras), plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

ZEPATIER yra skirtas suaugusiųjų lėtiniam hepatitui C (LHC) gydyti.

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

Lėtinio hepatito C (LHC) gydymui suaugusiems, kuriems nustatytas 1a, 1b ar 4 HCV genotipas (anksčiau negydytiems, neveiksmingai gydytiems arba dėl atkryčio baigusiems gydymo kursą).

TLK-10-AM kodas **B18.2**

1.4. Siūlomi apribojimai

Histologinis aktyvumo indeksas (HAI) yra lygus 3 arba didesnis pagal *Ishak* klasifikaciją arba fibrozė (F) yra lygi 2 arba didesnė pagal *METAVIR* klasifikaciją, arba, esant kepenų biopsijos kontraindikacijų, atlikus kepenų elastografijos tyrimą (FibroScan metodu) nustatoma, kad kepenų audinio elastingumas yra lygus 7,2 kilopaskalių (kPa) arba didesnis (tai atitinka F2 ir didesnę fibrozę pagal *METAVIR* klasifikaciją).

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: sisteminio veikimo priešvirusiniai vaistiniai preparatai, tiesioginio veikimo priešvirusinis vaistinis preparatas, ATC kodas – J05AX68.

Veikimo mechanizmas

ZEPATIER sudėtyje yra dvi tiesioginio veikimo priešvirusinės veikliosios medžiagos, turinčios skirtingus veikimo mechanizmus ir nepersidengiančio pobūdžio atsparumą bei veikiančios įvairias HCV gyvavimo ciklo fazes.

Elbasviras yra HCV NS5A, būtino virusinės RNR replikacijai ir viriono surinkimui, inhibitorius.

Grazopreviras slopina HCV NS3/4A proteazę, reikalingą HCV koduojamo poliproteino proteoliziniui skaidymui (į subrendusias NS3, NS4A, NS4B, NS5A ir NS5B baltymų formas) bei būtiną viruso replikacijai. Biocheminio tyrimo metu grazopreviras slopino 1a, 1b, 3 ir 4a genotipų HCV rekombinantinių NS3/4A proteazės fermentų proteolizinį aktyvumą (SK₅₀ buvo nuo 4 iki 690 pM).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 1 tabletė 1 kartą per parą. Rekomenduojami režimai ir gydymo trukmės yra pateiktos 1 lentelėje žemiau.

1 lentelė. Rekomenduojamas ZEPATIER vartojimas, gydant lėtinę hepatito C infekciją pacientams, kuriems yra kompensuota cirozė (tik Child-Pugh A klasės) arba jos nėra

HCV genotipas	Gydymas ir jo trukmė
1a	ZEPATIER 12 savaičių Gydymo nepasisekimo rizikai sumažinti iki minimumo būtina apsvarstyti tikslingumą vartoti ZEPATIER 16 savaičių kartu su ribavirinu ^a pacientams, kurių pradinė HCV RNR koncentracija viršija 800 000 TV/ml ir (arba) yra specifinių NS5A polimorfizmų, sumažinančių elbasviro aktyvumą bent 5 kartus.
1b	ZEPATIER 12 savaičių
4	ZEPATIER 12 savaičių Gydymo nepasisekimo rizikai sumažinti iki minimumo būtina apsvarstyti tikslingumą vartoti ZEPATIER 16 savaičių kartu su ribavirinu ^a pacientams, kurių pradinė HCV RNR koncentracija viršija 800 000 TV/ml

^a Klinikinių tyrimų metu ribavirino dozė buvo parenkama pagal kūno svorį (< 66 kg – 800 mg per parą, 66 – 80 kg – 1 000 mg per parą, 81 – 105 kg – 1 200 mg per parą, > 105 kg – 1 400 mg per parą) ir suvartojama per 2 kartus valgio metu.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

C-EDGE-TN	1			1	1		1	4
C-EDGE CO- INFECTION							1	1
C-SURFER	1			1			1	3
C-SALVAGE							1	1
C-EDGE CO-STAR	1			1			1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Visų šių tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo stabilus virusologinis atsakas (SVA12), apibrėžtas kaip HCV RNR koncentracija, mažesnė už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (angl. Lower Limit of Quantification, LLOQ), t.y. 15 TV/ml HCV RNR praėjus 12 mėn. nuo paskutinės vaisto dozės. Cirozė buvo apibrėžiama pagal biopsiją, tyrimo „Fibroscan“ balą (> 12,5 kPa) arba „FibroTest“ balą > 0,75 bei AST ir trombocitų santykio indeksą (angl. AST:platelet ratio index, APRI) > 2.

• C-EDGE-TN .

Tai randomizuotas, placebo kontroliuojamas dvigubai aklas (išskyrus atskirą medikų komandą monitoruojančią neįvykusį virusologinį atsaką ir sunkias nepageidaujamas reakcijas) kliniškinis tyrimas. Šiame tyrime dalyvavo anksčiau negydyti >18 m. pacientai su kepenų ciroze ar be jos, sergantys 1, 4 ar 6 genotipo lėtiniu hepatitu C, kurių kraujyje nustatyta > 10⁴ TV/ml viruso RNR kopijų. Tiriamieji santykiu 3:1 suskirstyti į dvi grupes: EBR/GZR (n=316) ir placebo (n=105). Grazopreviro buvo skiriama 100 mg, elbasviro 50 mg. HCV genotipų pasiskirstymas EBR/GZR ir placebo grupėse atitinkamai buvo: 1a genotipas: 157 ir 54; 1b genotipas: 131 ir 40; 4 genotipas: 18 ir 8; 6 genotipas: 10 ir 3.

Fibrozę, įvertinta pagal METAVIR EBR/GZR ir placebo grupėse atitinkamai buvo: METAVIR (F0-F2) 210 ir 69; METAVIR (F3) 36 ir 14; METAVIR (F4 - cirozė) 70 ir 22 pacientai.

EBR/GZR grupėje SRV12 1a, 1b, 4 ir 6 genotipų turintiems pacientams atitinkamai buvo 92% (95% PI 86-96%); 99% (95% PI 95 - 100%), 100% (95% PI 82 - 100%) ir 80% (95% PI 44 - 98%). SVA12 buvo pasiekta 97% (95% PI 90 -100%) pacientų su ciroze ir 94% (95% PI 90 - 97%) pacientų be cirozės.

• C-EDGE CO-INFECTION

Tai atviras, nekontroliuojamas, nerandomizuotas 3 fazės kliniškinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys lėtiniu virusiniu C hepatitu, su cirozės arba be jos, anksčiau negydyti arba turintys bent 8 savaitių trukmės stabilią ligos eigą antivirusinių vaistų fone, turintys nustatytą 1, 4 ar 6 viruso genotipą bei gretutinę ŽIV infekciją. Tiriamųjų populiacijoje 1a genotipas buvo nustatytas 144 (66%) pacientų, 1b – 44 (20%), 4 – 28 (13%) ir 6 – 2 (1%). Kepenų cirozė pagal METAVIR klasifikaciją grupėje buvo F0-F2 160 (73%), F3 23 (11%) ir F4 35 (16%). Visi pacientai vartojo grazopreviro 100 mg ir elbasviro 50 mg derinį tabletėmis 12 savaitių. Iš visų 218 tyrime dalyvavusių pacientų, SVA12 buvo pasiektas 210 (96%) pacientų (95% PI 92,9–98,4%). Visi 35 pacientai, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta kepenų cirozė, pasiekė SVA12 atsaką.

• C-SURFER

Tai randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas 12 sav. trukmės, 3 fazės kliniškinis tyrimas. Dalyvavo pacientai, sergantys lėtiniu 1 genotipo hepatitu C, kuriems taip pat nustatytas lėtinis 4-5 stadijos inkstų nepakankamumas. 179 (76%) pacientai buvo priklausomi nuo hemodializės, 122 (52%) turėjo 1a genotipo infekciją, 189 (80%) pacientai prieš tai nebuvo gydyti

ir 14 (6%) turėjo kepenų cirozę. 224 tiriamieji santykiu 1:1 buvo randomizuoti į 2 grupes: EBR/GZR (neatidėto gydymo grupė, n=111) ir placebo (atidėto gydymo grupė, n=113). Iš viso 99% (95% PI 95,3 – 100) pasiekė SVA12. 1a genotipo pogrupyje SVA12 atsaką pasiekė 100% (95% PI 94,1-100%) pacientų, 1b genotipo pogrupyje SVA12 atsaką pasiekė 98,2 % (95% PI 90,3-100%) pacientų. Placebo grupėje tik vieno paciento (<1%) kraujyje nebuvo aptikta HCV viruso RNR kiopijų praėjus 4 savaitėms po paskutinės placebo dozės.

- C-SALVAGE

Šio 2 fazės, atvirojo, nekontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo tiriamas grazopreviro + elbasviro + ribavirino derinio efektyvumas gydant 1 genotipo lėtinį hepatitą C pacientams, kuriems nebuvo veiksminga prieš tai ≥ 4 sav. taikyta antivirusinė terapija peginterferono + ribavirino deriniu kartu skiriant bocepreviro, telapreviro ar simepreviro. Iš visų tyrime dalyvavusių pacientų 66 (84%) buvo nesėkmingai gydyti antivirusine terapija (NS3/4A proteazių inhibitoriais), likę pacientai nutraukė ankstesnį gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Tyrime dalyvavo 79 pacientai. SVA12 atsakas buvo pasiektas 76 (96,2%) iš 79 pacientų, įskaitant 28 (93,3%) iš 30 pacientų turėjusių 1a genotipo mutaciją, 63 (95,5%) iš 66 pacientų su nesėkminga ankstesne antivirusine terapija. Pacientų, kuriems prieš tyrimą buvo nustatyta kepenų cirozė pogrupyje SVA12 atsaką pasiekė 32 (94,1%) pacientai; pogrupyje be kepenų cirozės, SVA12 atsaką pasiekė 44 (97,8%) pacientai.

- C-EDGE CO-STAR

Tai dvigubai aklas, randomizuotas 3 fazės 12 sav. trukmės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sirgę lėtiniu 1, 4 ar 6 genotipo C hepatitu, su kepenų ciroze ar be jos, naudoję intraveninius narkotikus ir gydomi opioidų agonistais. Tyrime dalyvavo 301 prieš tai nuo hepatito negydytas pacientas. Iš visų tiriamųjų, metadonu buvo gydomi 239 (79,4%) pacientai, buprenorfinu (su naloksonu ar be jo) buvo gydomas 61 (20,3%) pacientas. Tiriamieji randomizuoti santykiu 2:1 vartoti EBR/GZR 12 savaitių (neatidėto gydymo grupė, n=201) arba pirmas 12 savaitių placebo ir paskui 12 savaitių EBR/GZR atviru būdu (atidėto gydymo grupė, n=100). SVA12 atsakas buvo pasiektas 91,5% (95% PI 86,8 – 95%) neatidėto gydymo grupėje ir 89,5% (95% PI 81 – 94,8%) atidėto gydymo grupėje.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai (daugiau kaip 10 %) užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis ir galvos skausmas. Sunkių nepageidaujimų reakcijų (pilvo skausmas, trumpalaikis išemijos priepuolis, anemija) pasireiškė mažiau kaip 1 % *Zepatier* kartu su ribavirinu arba be jo vartojusių tiriamųjų. Dėl nepageidaujimų reakcijų visam laikui nutraukė gydymą mažiau kaip 1 % *Zepatier* kartu su ribavirinu arba be jo vartojusių tiriamųjų. Sunkių nepageidaujimų reakcijų ir gydymo nutraukimo dėl nepageidaujimų reakcijų dažnis kompensuota ciroze sirgusiems tiriamiesiems buvo panašus kaip ciroze nesirgusiems.

Tiriant elbasviro/grazopreviro derinio su ribavirinu poveikį, dažniausios nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomą ribavirino saugumo pobūdį.

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	7 <input type="checkbox"/>

nauju vaistiniu, pogrupiui	
Vaistinis preparatas suteikia pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtine terapine nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtine terapine 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


Zepatier sudėtyje yra dvi tiesioginio veikimo priešvirusinės veikliosios medžiagos elbasviras ir grazopreviras, priklausančios jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

Zepatier skirtas lėtinio hepatito C (LHC) gydymui suaugusiesiems, kuriems nustatytas 1a, 1b ar 4 HCV genotipas (anksčiau negydytiems, neveiksmingai gydytiems arba dėl atkryčio baigusiems gydymo kursą).

Pereiškėjas siūlo kompensuoti šį vaistinį preparatą pacientams, kuriems nustatytas histologinis aktyvumo indeksas (HAI) yra lygus 3 arba didesnis pagal *Ishak* klasifikaciją arba fibrozė (F) yra lygi 2 arba didesnė pagal *METAVIR* klasifikaciją, arba, esant kepenų biopsijos kontraindikacijų, atlikus kepenų elastografijos tyrimą (FibroScan metodu) nustatoma, kad kepenų audinio elastingumas yra lygus 7,2 kilopaskalių (kPa) arba didesnis (tai atitinka F2 ir didesnę fibrozę pagal *METAVIR* klasifikaciją). Remiantis vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų rezultatais po 12 sav. *Zepatier* sukėlė stabilų virusologinį atsaką 92 - 99% pacientų sergančių 1 genotipo hepatitu C. *Zepatier* efektyvumas yra panašus ir gydant 4 genotipo hepatitą C.

Šiuo metu sergantiesiems HCV jau kompensuojami tiesioginiai priešvirusiniai vaistai Viekirax/Exviera (ombitasviras-paritapreviras-ritonaviras + dasabuviras). Nuo 2016 m. liepos 14 d. vaistų derinys ombitasviras + paritapreviras + ritonaviras ir dasabuviras kompensuojamas pacientams, sergantiems pažengusia HCV liga, kuriems nustatytas 1-HCV genotipas (anksčiau negydytiems, neveiksmingai gydytiems arba dėl atkryčio baigusiems gydymo kursą), kai kepenų fibrozė įvertinta 2 ar daugiau balų pagal *METAVIR* klasifikaciją). Kadangi jokių klinikinių tyrimų, lyginančių šių vaistų efektyvumą ir saugumą nepateikta, galima manyti, kad *Zepatier* suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininkas

 Gintautas Barcys