

2015-05-19
9-12591

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

2015-05-18 Nr. (118) RPA-176
↓ 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

VIEKIRAX (ombitasviras, paritapreviras, ritonaviras) 12,5 mg /75 mg /50 mg plėvele dengtos tabletės N56 (4x14).

EXVIERA (dasabuviras) 250 mg plėvele dengtos tabletės N56 (4x14).

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Viekirax kartu su kitais vaistiniais preparatais yra skirtas suaugusiųjų lėtinio hepatito C (LHC) gydymui.

Exviera, vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, yra skirtas suaugusiųjų lėtinio hepatito C (LHC) gydymui.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)
Hepatitis C. TLK – 10 AM kodas B18.2

1.4. Siūlomi apribojimai

HCV I genotipo infekcija sergančių pacientų grupei gydyti.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė:

Ombitasviras, paritapreviras, ritonaviras: sistemiskai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai, tiesiogiai virusą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Dasabuvira: sistemiskai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai, tiesioginio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – dar nepriskirtas

Veikimo mechanizmas

Viekirax, vartojamas kartu su dasabuviru, veikia trimis skirtingais tiesioginio poveikio antivirusinių vaistinių preparatų veikimo mechanizmais, o dėl jų nepersidengiančių atsparumo mechanizmų, HCV yra paveikiamas įvairiuose viruso dauginimosi ciklo etapuose.

Ritonaviras

Ritonaviras neveikia HCV. Ritonaviras yra CYP3A inhibitorius, kuris padidina sisteminę CYP3A substrato paritapreviro ekspoziciją.

Ombitasviras

Ombitasviras yra HCV NS5A, kuri yra būtina viruso replikacijai, inhibitorius.

Paritapreviras

Paritapreviras yra HCV NS3/4A proteazės, kurios reikia HCV koduojamų poliproteinų proteoliziniui suardymui (į brandžios formos NS3, NS4A, NS4B, NS5A ir NS5B baltymus) ir kuri yra būtina viruso replikacijai, inhibitorius.

Dasabuviras

Dasabuviras yra HCV NS5B geno, kuris yra būtinas virusų genomo replikacijai, koduojamos nuo RNR priklausomos RNR polimerazės nenukleozidų inhibitorius.

Dozavimas

Rekomenduojama geriamoji Viekirax dozė yra dvi 12,5 mg/75 mg/50 mg tabletės vieną kartą per parą, vartojant su maistu.

Viekirax reikia vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie nurodyti lentelėje žemiau, HCV gydyti:

Pacientų grupės	Gydymas *	Trukmė
1b HCV genotipas, nėra kepenų cirozės	Viekirax + dasabuviras	12 savaitių
1b HCV genotipas, kompensuota kepenų cirozė	Viekirax + dasabuviras + ribavirinas	12 savaitių
1a HCV genotipas, nėra kepenų cirozės	Viekirax + dasabuviras + ribavirinas *	12 savaitių
1a HCV genotipas, kompensuota kepenų cirozė	Viekirax + dasabuviras + ribavirinas *	24 savaitės (žr. 5.1 skyrių)
4 HCV genotipas, nėra kepenų cirozės	Viekirax + ribavirinas	12 savaitių
4 HCV genotipas, kompensuota kepenų cirozė	Viekirax + ribavirinas	24 savaitės
* Pastaba. Pacientams, užsikrėmusiems nežinomo 1-ojo genotipo potipio arba mišria 1-ojo genotipo HCV infekcija, reikia taikyti dozavimo rekomendacijas, skirtas 1a genotipo infekcija užsikrėmusiems pacientams.		

Rekomenduojama dasabuviro dozė yra 250 mg (viena tabletė) du kartus per parą (ryte ir vakare). Negalima skirti monoterapijos Exviera. Exviera reikia vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo HCV.

Vaistiniai preparatai, rekomenduojami vartoti kartu su Exviera, ir gydymo deriniai trukmė yra nurodyti lentelėje.

Pacientų grupės	Gydymas *	Trukmė
1b genotipas, nėra kepenų cirozės	Exviera – ombitasviras paritapreviras ritonaviras	12 savaičių
1b genotipas, kompensuota kepenų cirozė	Exviera – ombitasviras paritapreviras ritonaviras + ribavirinas	12 savaičių
1a genotipas, nėra kepenų cirozės	Exviera – ombitasviras paritapreviras ritonaviras + ribavirinas *	12 savaičių
1a genotipas, kompensuota kepenų cirozė	Exviera – ombitasviras paritapreviras ritonaviras – ribavirinas *	24 savaitės (žr. 5.1 skyrų)
* Pastaba. Pacientams, užsikrėtusiems nežinomo 1-ojo genotipo potipio arba mišria 1-ojo genotipo HCV infekcija, reikia taikyti dozavimo rekomendacijas, skirtas 1a genotipo infekcija užsikrėtusiems pacientams.		

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 type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" 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. VIEKIRAX (ombitasviras, paritapreviras, ritonaviras) ir EXVIERA (dasabuviras) yra naujos veikliosios medžiagos, skirtos virusiniam hepatitui C gydyti. Kol kas ATC kodas nėra suteiktas. Atsižvelgiant į vaistų veikimo mechanizmo aprašymą, manoma, kad šie vaistai yra naujos veikliosios medžiagos, kurioms būdingas naujas veikimo mechanizmas, virusiniam hepatitui C gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Field J et al. Treatment of HCV with ABT- 450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. (SAPPHIRE-1) N Engl J Med 2014;370:1594-603.
- Zeuzem S et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r– Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. (SAPPHIRE-2) NEJM.org April 10,2014, DOI: 10.1056/NEJMoa1401561.
- Poordad F et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis (TURQUOISE) N Engl J Med 2014;370:1973-82.

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?*	Baly suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
SAPPHIRE-1	1			1	1		1	4
SAPPHIRE-2	1			1	1		1	4
TURQUOISE	1			0			1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

SAPPHIRE-1 tyrimas – daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti I genotipo virusiniu hepatitu C sergantys pacientai. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 3:1 gauti gydymą ombitasviru, paritapreviru, ritonaviru ir dasabuviru su ribavirinu (A grupė) arba atitinkamą placebo (B grupė) dvigubai aklo periodo metu (po kurio gavo tokį pat gydymą kaip A grupė). Pacientai 12 savaičių buvo gydomi dvigubai akla. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ilgalaikis virologinis atsakas 12-ąją savaitę po gydymo pabaigos. A grupės atsakas buvo lyginamas su istorine anksčiau negydytų asmenų kontrole, kurie buvo gydyti telapreviru su peginterferonu ir ribavirinu (atsako dažnis – 78%).

Iš viso 631 pacientas gavo bent vieną tiriamojo vaisto dozę. Ilgalaikio virologinio atsako dažnis A grupėje buvo 96,6% (95% PI nuo 94,5 iki 97,9), kuris buvo geresnis negu istorinės kontrolės. Virologinė nesėkmė gydymo metu recidyvas po gydymo stebėtas atitinkamai 0,2% ir 1,5% A grupės pacientų. Atsako dažnis buvo 95,3% A grupės pacientų, kuriems buvo nustatytas 1a genotipo HCV, ir 98% A grupės pacientų, kuriems buvo nustatytas 1b HCV genotipas.

SAPPHIRE-2 tyrimas – daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau peginterferonu-ribavirinu gydyti I genotipo virusiniu hepatitu C sergantys pacientai, kuriems liga recidyvavo, kuriems buvo gautas dalinis atsakas, arba atsako negauta. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 3:1 gauti gydymą ombitasviru, paritapreviru, ritonaviru ir dasabuviru su ribavirinu (I grupė) arba atitinkamą placebo (II grupė) dvigubai aklo periodo metu (po kurio gavo tokį pat gydymą kaip I grupė). Pacientai 12 savaičių buvo gydomi dvigubai akla. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ilgalaikis virologinis atsakas 12-ąją savaitę po gydymo pabaigos. I grupės atsakas buvo lyginamas su istorine kontrole, kurie buvo gydyti telapreviru su peginterferonu ir ribavirinu (atsako dažnis – 65%).

Iš viso 394 pacientai gavo bent vieną tiriamojo vaisto dozę. Ilgalaikio virologinio atsako dažnis I grupėje buvo 96,3% (95% PI nuo 94,2 iki 98,4), kuris buvo neblogesnis ir geresnis negu istorinės kontrolės. Virologinio atsako dažnis buvo 95,3% pacientams, kurių liga recidyvavo, 100% -

pacientams, kuriems anksčiau pasiektas dalinis atsakas, ir 95,2% - pacientams, kuriems ankstesnis gydymas atsako nesukėlė.

TURQUOISE tyrimas – randomizuotas, atviras, tarptautinis tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti ir anksčiau negydyti lėtiniu I genotipo HCV ir kompensuota kepenų ciroze sergantys pacientai. 380 pacientai, kuriems buvo A klasės pagal Child-Pugh kepenų cirozė buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauti gydymą ombitasviru, paritapreviru, ritonaviru ir dasabuviru su ribavirinu 12 arba 24 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ilgalaikis virologinis atsakas 12-ąją savaitę po gydymo pabaigos. Efektyvumas lygintas su istorine kontrole: neblogesnio gydymo riba – 43%, geresnio gydymo riba – 54%. Tyrimo rezultatai parodė, kad 91,8% pacientų (97,5% PI: 87,6 – 96,1), gydytų 12 savaitių, ir 95,9% pacientų (97,5% PI: 92,6 – 99,3), gydytų 24 savaites, gautas ilgalaikis virologinis atsakas (po 12 savaitių po gydymo).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Remiantis tiriamųjų, vartojusių Viekirax ir dasabuvirą kartu su ribavirinu, duomenimis, nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai (daugiau kaip 20% tiriamųjų), buvo nuovargis ir pykinimas. Gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų visam laikui nutraukė 0,2 % (5 iš 2 044) tiriamųjų. Gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų laikinai pertraukė 0,2 % (5 iš 2 044) tiriamųjų. Ribavirino dozė dėl nepageidaujamų reakcijų buvo sumažinta 4,8 % (99 iš 2 044) tiriamųjų. Išskyrus laikinos hiperbilirubinemijos dažnio padidėjimą, Viekirax ir dasabuviro vartojimo kartu su ribavirinu saugumo duomenys tiriamiesiems, sergantiems kompensuota kepenų ciroze, yra panašūs į tiriamųjų, nesergančių kepenų ciroze.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 ■

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas 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 pogrūpis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydytų vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 14 balų

Viekirax (ombitasviras, paritapreviras, ritonaviras) ir Exviera (dasabuviras) yra naujos veikliosios medžiagos, skirtos virusiniam hepatitui C gydyti. Kol kas ATC kodas nėra suteiktas. Atsižvelgiant į vaistų veikimo mechanizmo aprašymą, manoma, kad šie vaistai yra naujos veikliosios medžiagos, kurioms būdingas naujas veikimo mechanizmas, virusiniam hepatitui C gydyti.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad gydymas Viekirax ir Exviera su ribavirinu yra pranašesnis negu gydymas peginterferonu-ribavirinu ir telapreviru. Ilgalaikis (po 12 sav.) virologinis atsakas gautas anksčiau negydytiems (96,6%), bei anksčiau gydytiems I tipo virusiniu hepatitu C sergantiems pacientams, kurių liga recidyvavo (95,3%), kuriems anksčiau pasiektas dalinis atsakas (100%), kuriems ankstesnis gydymas atsako nesukėlė (95,2%). Taip pat >90% pacientų, kuriems buvo kompensuota kepenų cirozė, gautas ilgalaikis virologinis atsakas. Viekirax ir Exviera suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu.

Viršininkas



Gintautas Barcys