

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

2015-03-16
I

Nr. ~~V18/2015-91~~
Nr.



**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į LIGŲ IR KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ JOMS
GYDYTI SARAŠĄ VAISTINIO PREPARATO OLYSIO (SIMEPREVIRAS) TERA PINĖS
VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

OLYSIO (simepreviras) 150 mg kietosios kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

OLYSIO skirtas lėtiniam hepatitui C (LHC) gydyti suaugusiems pacientams derinyje su kitais vaistiniais preparatais.

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

Lėtinis virusinis hepatitas C (B18.2).

1.4. Siūlomi apribojimai

Sergantiems pažengusia HCV liga, kuriems nustatytas 1-HCV genotipas (anksčiau negydytiems, neveiksmingai gydytiems arba dėl atkryčio baigusiems gydymo kursą).

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: sistemiskai veikiantys priešvirusiniai vaistai, tiesiogiai virusą veikiantys

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

vaistai, ATC kodas – J05AE14.

Veikimo mechanizmas

Simepreviras yra specifinis HCV NS3/4A serino proteazės, kurios yra svarbiausios virusų replikacijai, inhibitorius. Remiantis biocheminių mėginių duomenimis, simepreviras slopino rekombinantinių 1a ir 1b genotipų HCV NS3/4A proteazių proteolizinį aktyvumą (K_i įvertinio mediana atitinkamai 0,5 nmol ir 1,4 nmol).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena OLYSIO 150 mg kapsulė vieną kartą per parą 12 savaitių, valgant. OLYSIO neturi būti vartojamas monoterapijai. OLYSIO turi būti vartojamas derinyje su kitais vaistiniais preparatais, skirtais gydyti LHC. Svarstant OLYSIO sudėtinį gydymą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu pacientams, kuriems yra diagnozuota 1-ojo genotipo HCV, prieš pradėdant gydymą, reikėtų iširti, ar virusai, kuriais yra užsikrėtę pacientai, neturi NS3 Q80K polimorfizmo.

1 lentelė: Rekomenduojamas (-i) derinyje vartojamas (-i) vaistinis (-iai) preparatas (-ai) ir gydymo trukmė, taikant sudėtinį gydymą OLYSIO

Pacientų populiacija	Gydymas	Trukmė
1 arba 4 genotipo HCV ¹ infekuoti anksčiau negydyti pacientai ir pacientai, kurie po anksčiau taikyto gydymo patyrė atkrytį	OLYSIO + peginterferonas alfa + ribavirinas ²	24 savaitės ³ Gydymas OLYSIO turi būti pradėtas derinyje su peginterferonu alfa bei ribavirinu ir tęsiamas 12 savaitių, o tada tęsiamas dar 12 savaitių vien tik peginterferonu alfa ir ribavirinu.
1 arba 4 genotipo HCV ¹ infekuoti pacientai, kuriems anksčiau nebuvo reakcijos į gydymą (įskaitant dalinį atsaką ir visišką atsako nebuvimą)	OLYSIO + peginterferonas alfa + ribavirinas ²	48 savaitės Gydymas OLYSIO turi būti pradėtas derinyje su peginterferonu alfa bei ribavirinu ir tęsiamas 12 savaitių, o tada tęsiamas dar 36 savaites vien tik peginterferonu alfa ir ribavirinu.
Pacientai, infekuoti 1 arba 4 genotipo HCV, nepaisant ankstesnio gydymo ⁴	OLYSIO + sofosbuviras (+/- ribavirinas) ⁵	12 savaitių (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius)

- ¹ Įskaitant ciroze sergančius arba nesergančius pacientus ir pacientus, kurie kartu yra infekuoti žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV). Atkrytis arba reakcijos į ankstesnį gydymą interferonu (pegiliuotu arba nepegiliuotu), vartojamu derinyje su ribavirinu arba be ribavirino, nebuvimas (žr. 5.1 skyrių).
- ² Jeigu nusprendžiama skirti sudėtinį gydymą OLYSIO derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu pacientams, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV, prieš pradėdant gydymą, reikia iširti, ar nėra NS3 Q80K polimorfizmo (žr. 4.4 skyrių).
- ³ Anksčiau negydyti pacientai ir ciroze sergantys pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė atkrytis, kartu užsikrėtę ŽIV infekcija, turi būti gydomi 48 savaites. Gydymas OLYSIO turi būti pradėtas derinyje su peginterferonu alfa bei ribavirinu ir skiriamas 12 savaitių, o vėliau (papildomas 36 savaites) reikia vartoti peginterferoną alfa ir ribaviriną. Žr. skyrelį „Bendra HCV / 1 tipo žmogaus imunodeficitu virusų (ŽIV-1) infekcija“ skyrelyje apie ypatingąsias populiacijas.
- ⁴ Įskaitant anksčiau negydytus pacientus arba pacientus, kuriems ankstesnis gydymas peginterferonu alfa ir ribavirinu buvo neveiksmingas, sergančius arba nesergančius ciroze.
- ⁵ OLYSIO su sofosbuviru turėtų būti skiriamas tik tiems pacientams, kurie netoleruoja gydymo interferonu, ar gydymas interferonu jiems netinka, o yra reikalingas skubus gydymas (žr. 4.4 skyrių). Ribaviriną galima skirti papildomai, atsižvelgiant į kiekvieno paciento klinikinės būklės įvertinimą (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius). Rekomenduojama gydymo trukmė yra 12 savaitių. Galima apgalvotai skirti ilgesnės trukmės (iki 24 savaitių) gydymą OLYSIO derinyje su sofosbuviru (kartu su ribavirinu arba be ribavirino), atsižvelgiant į individualias aplinkybes (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

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 patogeniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Paaiškinimai

Simepreviras yra proteazės inhibitorius, kaip jau kompensuojamas bocepreviras ir telapreviras.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Tyrimas **QUEST-1** (ClinicalTrials.gov, number NCT01289782):

Jacobson IM et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):403-13.

Tyrimas **QUEST-2** (ClinicalTrials.gov, number NCT01290679):

Manns M et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):414-26.

Tyrimas **PROMISE** (ClinicalTrials.gov, number NCT01281839):

Forns X et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology. 2014 Jun;146(7):1669-79.e3.

Tyrimas **ATTAIN** (ClinicalTrials.gov, number NCT01485991):

Reddy KR et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2014 Dec 4. pii: S1473-3099(14)71002-3. doi:10.1016/S1473-3099(14)71002-3.

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**		
QUEST-1	1			1			1	3
QUEST-2	1			1			1	3
PROMISE	1	1		1	1		1	5
ATTAIN	1	1		1	1		1	5

* Ar tyrimas taip ypatumas I būdu atliktas?*

** Ar tyrimas taip ypatumas I būdu atliktas?*

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

QUEST-1, QUEST-2 ir PROMISE tyrimai. Šie trys tyrimai buvo randomizuoti, placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavo suaugę 1 tipo HCV sergantys dar negydyti (QUEST-1, QUEST-2) pacientai, ar tiek, kuriems liga recidyvavo (PROMISE) praėjus ≥ 24 savaitėms po gydymo interferonu. HIV ar hepatitu B infekuoti pacientai bei tie, kurių kepenų funkcija buvo dekompenzuota, nebuvo įtraukti į tyrimus. Visuose tyrimuose tiriamieji buvo randomizuoti santykiu 2:1 (stratifikuoti pagal HCV genotipą/potipus [1a, 1b, kitas] ir IL28B genotipą [CC, CT, TT]) gauti 150 mg simepreviro vieną kartą per dieną arba placebo 12 savaičių. Visi pacientai taip pat buvo gydomi PR: peginterferonu alfa-2a 180 mikrogramų per savaitę injekcijomis po odą plus ribavirino 1000 mg arba 1200 mg per dieną atsižvelgiant į kūno masę (arba peginterferono alfa-2b pagal kūno masę plus ribavirino 80-1400 mg per dieną – 31 % QUEST-2 pacientų). Pacientai PR buvo gydomi 48 savaites arba 24 savaites simepreviro grupėje, jei atitiko atsaku valdomo gydymo kriterijus (HCV RNR < 25 TV/ml po 4 savaičių ir nenustatoma po 12 savaičių. Gydymas visiems pacientams buvo stabdomas, jei HCV RNR buvo > 1000 TV/ml po 4 savaičių, o PR buvo nutraukiamas, jei HCV RNR buvo $< 2 \log_{10}$ TV/ml po 12 savaičių arba nustatytas ≥ 25 TV/ml po 24 ar 36 savaitės.

Pagrindinė vertinamoji baigtis visuose trijuose tyrimuose buvo ilgalaikis virologinis atsakas 12 savaitę (IVA12), apibūdintas dalimi pacientų, kurie pasiekė IVA (HCV RNR < 25 TV/ml nenustatomas) gydymo pabaigoje ir HCV RNR < 25 TV/ml nustatomas ar nenustatomas praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos. Vosuose tyrimuose statistiškai patikimai daugiau simepreviro grupės tiriamųjų negu placebo grupės pasiekė IVA12 (visų $p < 0,001$). Pogrupių analizė parodė, kad simepreviro ir placebo rezultatai statistiškai patikimai skyrėsi visuose pogrupiuose, išskyrus pacientus, kurių genotipas buvo 1a Q80K. Tyrimų rezultatai pateikti lentelėje žemiau.

Lentelė QUEST-1, QUEST-2 ir PROMISE tyrimų pagrindinės ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai

	Study					
	QUEST 1		QUEST 2		PROMISE	
	Simeprevir	Placebo	Simeprevir	Placebo	Simeprevir	Placebo
N	264	130	257	134	260	133
Primary endpoint						
SVR12; % (n/N)	80% (210/264)	50% (65/130)	81% (209/257)	50% (67/134)	79% (206/260)	36% (48/133)
Difference, 95% CI	29.3%, 20.1 to 38.6		32.2%, 23.3 to 41.2		43.8%, 34.6 to 53.0	
Secondary endpoints						
RGT criteria met; % (n/N)	85% (224/264)	-	81% (235/257)	-	93% (241/260)	-
RVR; % (n/N)	80% (202/254)	12% (15/127)	79% (202/255)	13% (17/133)	77% (200/259)	3.1% (4/129)
On- treatment failure; % (n/N)	9.1% (24/264)	34% (44/134)	7.0% (18/257)	32% (43/134)	3.1% (8/260)	27% (36/133)
Viral relapse; % (n/N)	9.0% (21/234)	21% (18/84)	13% (30/236)	24% (21/88)	18% (46/249)	48% (45/93)

CI=confidence interval, RGT=response guided treatment, RVR=rapid virological response.

RVR was defined as HCV RNA <25 IU/mL undetectable at week 4.

On-treatment failure was defined as HCV RNA confirmed detectable at the EOT.

Viral relapse was defined as detectable HCV RNA among patients with undetectable HCV RNA at EOT.

ATTAIN tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas, III fazės tyrimas, siekiant įrodyti, kad simepreviras yra ne prastesnis nei telapreviras (*non-inferiority study*) jau gydytiems pacientams, kuriems nustatytas 1 tipo HCV ir kuriems negauta atsako arba atsakas buvo nepakankamas bent vienam PR (peginterferonas + ribavirinas) gydymo kursui. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 gydytis 150 mg simepreviro vieną kartą per parą (n=379) arba 750 mg x 3 telapreviro (n=384) 12 savaičių, abi grupės kartu vartojo PR 48 savaites. Gydymas buvo nutrauktas, jei 4 ar 12 savaitę HCV RNR buvo >1000 TV/ml ar 24 ir 36 sav. buvo aptinkamas HCV RNR kiekis. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IVA12 gydymo pabaigoje, naudojant 12% „*non-inferiority*“ ribą. IVA12 buvo gautas 54% simepreviro grupėje ir 55% telapreviro grupėje: skirtumas -1,1 (95% PI: -7.8 – 5.5), šrodyta, kad simepreviras yra ne prastesnis negu telapreviras. Gydymo metu virologinė nesėkmė stebėta 34% simepreviro ir 32% telapreviro grupės pacientų, virusinis atkrytis stebėtas 17% abiejų grupių pacientų.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Bendrieji simepreviro, vartojamo derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu pacientams, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV infekcija, kurie anksčiau nebuvo gydyti arba kurių ankstesnis gydymas interferonu derinyje su ribavirinu arba be ribavirino buvo neveiksmingas, saugumo duomenys yra pagrįsti bendrais dviejų IIB fazės klinikinių tyrimų (C205 ir C206 tyrimai) ir trijų III fazės klinikinių tyrimų (C208, C216 ir HPC3007 tyrimai) duomenimis. Į bendrus IIB ir III fazės tyrimų duomenis yra įtraukti 1 486 pacientų, kurie vartojo simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu (iš jų 924 pacientai 12 savaičių vartojo 150 mg simepreviro dozę vieną kartą per parą), bei 540 pacientų, kurie vartojo placebą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, duomenys. Remiantis bendrais III fazės tyrimų saugumo duomenimis, dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta per 12 gydymo simepreviro savaičių, buvo 1-ojo ir 2-ojo sunkumo laipsnių. Buvo pranešta, kad 3-iojo arba 4-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 3,1 % pacientų, vartojusių simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu, palyginti su 0,5 % pacientų, vartojusių placebą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu. Buvo pranešta, kad sunkias nepageidaujamas reakcijas patyrė 0,3 % simepreviro gydytų pacientų (2 padidėjusio jautrumo šviesai

atvejai, kai prirėikė gydymo lignonėje) ir nei vienas pacientas, vartojęs placebą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias per pirmąsias 12 gydymo savaičių buvo pranešta dažniausiai (dažnis $\geq 5\%$), buvo pykinimas, išbėrimas, niežulys, dusulys, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas ir padidėjusio jautrumo šviesai reakcija.

Simepreviro vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų nutraukė 0,9 % pacientų, vartojusių simeprevirą derinyje su peginterferonu alfa ir ribavirinu.

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

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukiamas 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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais: 9 balai

Simepreviras – specifinis HCV NS3/4A serino proteazės inhibitorius. Šiuo metu kompensuojami šie serino proteazės inhibitoriai – telapreviras ir bocepreviras, taigi, simepreviras yra nauja tai pačiai grupei priklausanti veiklioji medžiaga.

Negydytų pacientų klinikiniuose tyrimuose simepreviras buvo geresnis negu placebo. Palyginamųjų tyrimų su kitais vaistais neatlikta.

Pacientams, kuriems gydant peginterferonu ir ribavirinu negauta atsako arba atsakas buvo nepakankamas, simepreviras buvo ne prastesnis negu telapreviras.

Remiantis šiais duomenimis galima teigti, kad simepreviras gali būti alternatyva kitiems, jau kompensuojamiems proteazės inhibitoriams.

Viršininkas



Gintautas Barcys