

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo
komisijai

2020-02-12

Nr. (118)SR-
371

Kopija: UAB „Merck Sharp & Dohme“
Kęstučio g. 59/27, Vilnius,
el. p. msd_lietuva@merck.com

Į 2019-12-13

Nr. 2019/12-154

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO DELSTRIGO
(DORAVIRINAS/LAMIVUDINAS/TENOFOVIRAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „AstraZeneca Lietuva“ raštą dėl nesutikimo su DELSTRIGO (DORAVIRINAS/LAMIVUDINAS/DORAVIRINAS) pirminio vertinimo metu nustatyto terapinės vertės balu.

Doravirinas/lamivudinas/tenofoviras – naujas sudėtinis preparatas, skirtas gydyti ŽIV-1 užsikrėtusius suaugusiuosius. Remiantis pirminiam vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų duomenimis, doravirinas/lamivudinas/tenofoviras nuslopina viremiją ne blogiau nei triguba antiretrovirusinė terapija efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro deriniu. Doravirinas/lamivudinas/tenofoviras ir trigubos antiretrovirusinės terapijos saugumas klinikinio tyrimo metu buvo panašus. Doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje statistiškai reikšmingai rečiau pasitaikė neuropsichiatriniai nepageidaujami poveikiai (galvos svaigimas, miego sutrikimai, jutiminiai pokyčiai), kitų nepageidaujamų poveikių dažnis buvo panašus, tačiau ilgalaikis vaistinio preparato saugumas nežinomas.

Doravirino/lamivudino/tenofoviro terapinė nauda pirminio vertinimo metu nustatyta kaip nesiskirianti nuo šiuo metu kompensuojamo alternatyvaus ŽIV-1 infekcijos gydymo. Kadangi tyrimuose dalyvavo tik pacientai prieš tai negydyti antiretrovirusine terapija, trūksta duomenų apie doravirino/lamivudino/tenofoviro pridėtinę naudą/lygiavertiškumą lyginant su šiuo metu taikomu gydymu anksčiau gydytiems ar šiuo metu gydomiems pacientams.

2019 m. gruodžio mėn. 13 d. Pareiškėjas pateikė nesutikimą su pirminio vertinimo metu nustatyta terapine verte ir papildomą medžiagą:

1. *EPAR for Delstrigo*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/delstrigo-epar-public-assessment-report_en.pdf

- 2 Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, et al. (2013) Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS ONE* 8(11): e79981. doi:10.1371/journal.pone.0079981
- 3 Angel JCA, Molina MMD, Garcia HI. Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in Fixed-dose Combinations as Initial Treatment for HIV Patients: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Colomb Med (Cali)*. 2017 Apr-Jun; 48(2):70–81.
4. Dotutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD)) April 30 2018 https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv_briefing_2018.pdf?ua=1
5. FACS guidilenes, version 10.0 Nov 2019;
6. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Delstrigo@) Modul 4 A

Šaltinyje [1] pateikiama Delstrigo Europos vaistų agentūros vieša vertinimo ataskaita (ang. *European public assessment report*, EPAR). Tarnyba atkreipia dėmesį, kad vaistų registracijos procedūros nėra tapačios terapinės naudos vertinimui.

Šaltinyje [2] pateikiamas lamivudino ir emtricitabino palyginimas, o šaltinyje [3] zidovudino+lamivudino palyginimas su abakaviru+lamivudinu bei su tenofoviru+emtricitabinu. Terapinės vertės nustatymui reikalaujama pateikti siūlomo kompensuoti vaistinio preparato tiesioginį ar netiesioginį palyginimą su šiuo metu kompensuojamu gydymu. Atskiri šaltiniai lyginantys pavienius sudėtinio preparato komponentus nėra laikomi pakankamai pagrįsti sudėtinio preparato pridėtinei ar nesiskiriančiai naudai lyginant su šiuo metu kompensuojamu gydymu.

Šaltinyje [4] pateikiamos PSO informacinis pranešimas apie antiretrovinių terapijų palyginimo vertinimą, o šaltinyje [5] pateikiamos Europos AIDS klinikinės draugijos ŽIV gydymo gairės. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad klinikinės gairės sprendime dėl terapinės vertės nėra vertinamos.

Šaltinyje [6] pateikiama Vokietijos IQVIG agentūrai teikta paraiškos dalis (vokiečių kalba). Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pagal užsienio agentūrų reikalavimus teikiami dokumentai nėra vertinami terapinės vertės nustatymo metu. Be to pirminio vertinimo metu pateikiamų užsienio agentūrų vertinimų tikslas yra pristatyti aliktą vertinimą kitų Europos agentūrų atliktų vertinimų kontekste ir reikia pabrėžti, kad užsienio agentūrų vertinimai neturi įtakos priimtam sprendimui, nes jie nėra vertinami nustatant vaisto terapinę naudą.

Dėl DRIVE-FORWARD tyrimo:

Tarnyba dar kartą atkreipia dėmesį, kad terapinės vertės nustatymui gydymo gairės nėra vertinamos. Siūlomas kompensuoti gydymas turi būti tiesioginiu, ar netiesioginiu būdu palyginamas su šiuo metu kompensuojamu gydymu pagal siūlomą kombinaciją.

DRIVE-FORWARD tyrimo metu nei viena grupė negavo tokios vaistų kombinacijos, kokia yra sudėtiniam preparate Delstrigo, todėl tyrimas nėra pakankamas terapinės vertės nustatymui.

Dėl DRIVE_AHEAD tyrimo:

Tyrimas ENCORE-1 pirminio vertinimo metu buvo cituotas dėl galimų abejonių pasirenkant palyginamąjį gydymą dėl galimų nepageidaujamų reiškinių dažnio, o ne dėl galimai neteisingos efavirenzo dozuotės.

Pastabos dėl skirtingų nukleozidinių ir nukleotidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) palyginamojoje grupėje vertinant šį tyrimą nebuvo, nes buvo lyginamas siūlomas kompensuoti preparatas doravirinas/lamivudinas/tenofoviras su šiuo metu alternatyviam ŽIV gydymui taikomu kompensuojamu gydymu, kas atitiko terapinės vertės nustatymui keliamus reikalavimus.

Argumentacija dėl vienodos ar papildomos terapinės vertės grindžiama gydymo gairėmis nėra vertinama.

Išvada: Papildomai pateikti duomenys pridėtinei ar nesiskiriančiai terapinei naudai įrodyti skiriant doraviriną/lamivudiną/tenofovirą nėra pakankami, terapinė vertė išlieka nepakitusi (8 balų).

Atsižvelgiant į tai, jog pirminio vertinimo metu doravirino/lamivudino/tenofoviro terapinė nauda įvertinta kaip nesiskirianti nuo šiuo metu kompensuojamo alternatyvaus ŽIV-1 infekcijos gydymo, siūloma keisti siūlomą kompensuoti indikaciją: skirti doraviriną/lamivudiną/tenofoviro dizoprosilį ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų alternatyviam gydymui, kai nėra jokių ankstesnių ar dabartinių duomenų apie atsparumą nenukleozidiniams atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI), lamivudinui bei tenofovirui ir kai pirmaeilis kompensuojamas gydymas, reglamentuojamas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-382, negali būti skiriamas.

Pakeitus siūlomą kompensuoti indikaciją terapinė vertė vertinama kaip nesiskirianti šiuo metu kompensuojamam alternatyviam ŽIV gydymui (10 balų)

Viršininkas



Gytis Andrulionis