



...nėms nebus siunčiamas

**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2019-05-03

Nr.

(118) 2K-
21103

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

Į

2019-05-13

Nr. (1.2.10.3-
25)10-3235

**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
Delstrigo (doravirinas/lamivudinas/tenofoviro dizoproksilis) plėvele dengtos tabletės, 100
mg /300 mg/245mg N30.

Dozavimas: Vidutinė paros dozė pagal PSO DDD yra viena tabletė. Rekomenduojama dozė
yra viena doravirino 100 mg/ lamivudino 300 mg/tenofoviro dizoproksilio 245 mg tabletė,
vartojama per burną kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Veikimo mechanizmas:

Doravirinas yra piridinono grupės ŽIV-1 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės
inhibitorius; vaistinis preparatas slopina ŽIV-1 dauginimąsi nekonkurenciniu būdu slopindamas
ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (AT). Doravirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR α , β
polimerazių ir mitochondrinės DNR γ polimerazės.

Lamivudinas yra nukleozidų analogas. Ląstelėse lamivudinas yra fosforilinamas į aktyvų
5'- trifosfato metabolitą – lamivudino trifosfatą (3TC-TP). Pagrindinis 3TC-TP veikimo būdas yra
AT slopinimas per DNR grandinės sustabdymą po nukleotidų analogo įsiterpimo.

Tenofoviro dizoproksilis yra adenozino monofosfato neciklinis nukleozido fosfonato
diesterio analogas. Iš pradžių vyksta diesterio hidrolizė ir tenofoviro dizoproksilis paverčiamas į
tenofovirą, kurį vėliau ląstelės fermentai fosforilina iki aktyvaus metabolito tenofoviro difosfato.
Tenofoviro difosfatas slopina ŽIV-1 AT aktyvumą, konkuruodamas su natūraliu substratu
deoksiadenozino 5'-trifosfatu, ir įsijungęs į DNR struktūrą sukelia DNR grandinės sustabdymą.
Tenofoviro difosfatas yra silpnas žinduolių DNR α , β polimerazių ir mitochondrinės DNR γ
polimerazės inhibitorius.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Doravirinas/lamivudinas/tenofoviro dizoproksilis skirtas ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų
gydymui, kai nėra jokių ankstesnių ar dabartinių duomenų apie atsparumą NNATI klasės
vaistiniams preparatams, lamivudinui ar tenofovirui.

TLK-10-AM – B20-24.

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

Doravirinas/lamivudinas/tenofoviro dizoproksilis skirtas ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų gydymui, kai nėra jokių ankstesnių ar dabartinių duomenų apie atsparumą NNATI klasės vaistiniams preparatams, lamivudinui ar tenofovirui.

TLK-10-AM – B20-24.

1.4. Siūlomi apribojimai

Apribojimai pagal registruotą indikaciją.

Šiuo metu Lietuvoje pagal B20-24 indikaciją yra kompensuojami šie vaistai: efavirenzas, lopinaviras su ritonaviru (sudėtinis vaistinis preparatas), abakaviras su lamivudinu (sudėtinis vaistinis preparatas), zidovudinas su lamivudinu (sudėtinis vaistinis preparatas), Raltegraviras, sarunaviras, ritonaviras, darunaviras su kobicistatu (sudėtinis vaistinis preparatas), dolutegraviras, dolutegravras su abakaviru ir lamivudinu (sudėtinis vaistinis preparatas), tenofoviras su emtricitabinu (sudėtinis vaistinis preparatas).

Kompensuojamų vaistų skyrimo tvarka pagal B20-24 indikaciją reglamentuojama Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-382. Pagal šį įsakymą pirmaeilio pasirinkimo vaistams gali būti skiriama viena iš šių kombinacijų: 2 NATI (sudėtinis vaistinis preparatas abakaviras ir lamivudinas arba sudėtinis vaistinis preparatas tenofoviras ir emtricitabinas) ir 1 II (raltegraviras, dolutegraviras); 2 NATI (sudėtinis vaistinis preparatas abakaviras ir lamivudinas arba sudėtinis vaistinis preparatas tenofoviras ir emtricitabinas) ir 1 PI (darunaviras, lopinaviras) su ritonaviru arba kobicistatu stiprinančiomis dozėmis.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

DRIVE-FORWARD (2018). Molina J-M, Squires K, Sax PE, Chan P, Lombard JL, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018;5:e211-20.

DRIVE-AHEAD (2018). Orkin C, Squires KE, Molina J-M et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Clin Infect Dis Published Online First. 2018. 10.1093/cid/ciy540.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas? *	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
DRIVE-FORWARD (NCT022757	1	1	0	1	1	0	1	5

80)								
DRIVE-AHEAD (NCT02403674)	1	1	0	1	1	0	1	5

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

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

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Tyrimų dizainas:

DRIVE-FORWARD

DRIVE-FORWARD – Daugiacentris (125 centrai iš 15 šalių), III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, lygiavertiškumo (non-inferiority) tyrimas.

DRIVE-FORWARD tyrimo metu pacientai atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes ir jiems buvo skirta bent 1 dozė doravirino 100 mg arba darunaviro 800 mg + ritonaviro 100 mg kartą per parą, šių preparatų tyrėjo pasirinkimu skiriant kartu su emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu (FTC/TDF) arba abakaviru/lamivudinu (ABC/3TC). Siekiant išsaugoti paskirto gydymo slaptumą, kartu buvo skiriamas placebo, atitinkantis kitą gydymą; taigi visi pacientai kasdien vartojo po 4-ias tabletes. Randomizacija atlikta stratifikuojant pagal ŽIV-1 RNR ($\leq 100\,000$ arba $> 100\,000$ kopijų/ml) ir pagal nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) derinį, kurį pasirinko tyrėjas. Randomizacija atlikta pritaikius integruotą interaktyvią balso atsako ir internetinio atsako sistemą.

PASTABA

Tyrimo metu nei viena pacientų grupė negavo doravirino/lamivudino/tenofoviro vaistų kombinacijos. Šio tyrimo dizainas skirtas pagrįsti tik doravirino (o ne sudėtinio preparato – doravirino/lamivudino/tenofoviro) ne prastesnį poveikį (ang. non-inferiority) lyginant su darunoviru. Sudėtinio vaisto doravirino/lamivudino/tenofoviro lygiavertiškumas šiuo metu Lietuvoje rekomenduojama pirmojo gydymo terapijai darunoviru/abakaviru/lamivudinu ar darunoviru/tenofoviro/emtricitabinu grindžiamas lamivudino lygiavertiškumu emtricitabinui, bei abakaviro ir lamivudino junginio lygiavertiškumu tenofovirui ir emtricitabinui (šie lygiavertiškumo teiginiai paraiškoje grindžiami sisteminės literatūros apžvalgos metu rastomis meta-analizėmis). Atsižvelgiant į galimas tokių netiesioginių palyginimų paklaidas bei nevienareikšmiškus pateiktų meta-analizių duomenis, sprendžiama, kad šis tyrimas nėra pakankamas pagrįsti doravirino/lamivudino/tenofoviro derinio terapinę vertę.

DRIVE-AHEAD

DRIVE-AHEAD – Daugiacentris (126 centrai iš 18 šalių), III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, ne prastesnio efekto (ang. non-inferiority) tyrimas. Į DRIVE-AHEAD tyrimą buvo įtraukti ir randomizuoti 734 pacientai: 368 – į doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio (DOR/3TC/TDF) grupę ir 366 – į efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio (EFV/FTC/TDF) grupę. 364 kiekvienos grupės pacientai gavo numatytą gydymą ir buvo įtraukti į veiksmingumo ir saugumo analizes.

DRIVE-AHEAD tyrimo metu pacientai atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes ir jiems buvo skirta bent 1 dozė doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio fumarato 100/300/300 mg (DOR/3TC/TDF) arba efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato 600/200/300 mg (EFV/FTC/TDF) kartą per parą. Randomizacija atlikta

stratifikuojant pagal ŽIV-1 RNR ($\leq 100\,000$ arba $> 100\,000$ kopijų/ml) ir lėtinio hepatito B ir/arba C koinfekcijos buvimą arba nebuvimą. Randomizacija atlikta pritaikius integruotą interaktyvią balso atsako ir internetinio atsako sistemą.

PASTABA

Tyrime pasirinktas palyginamasis gydymas efavirenzu/emtricitabinu/tenofoviru šiuo metu Lietuvoje kompensuojamas kaip alternatyvus, o ne pirmasis ŽIV-1 infekcijos gydymas.

Tyrime dalyvavo pacientai, atitikę atrankos kriterijus:

a) Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

1. Anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydyti 18 metų ir vyresni pacientai, kuriems imunofermentinės analizės metodu (IFA) nustatytas teigiamas ŽIV-1 tyrimo rezultatas; kuriems 45 dienos iki šio tyrimo gydymo etapo pradžios (centrinėje laboratorijoje nustatytas) ŽIV-1 RNR kiekis $\geq 1\,000$ kopijų/ml; kuriems ŽIV gydymas paskirtas remiantis gydytojo vertinimu; ir kurie neplanuoja nėštumo (t.y. neketina pastoti ar apvaisinti).

b) Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai:

1. Buvusi ar esama bet kokia būklė, gydymas, ar laboratorinių tyrimų nukrypimai, galintys iškreipti klinikinio tyrimo rezultatus;

2. Vartoja rekreacines ar neteisėtas narkotines medžiagas, arba žinoma, kad neseniai piktnaudžiavo alkoholiu/narkotikais;

3. Buvo gydytas dėl kitos nei ŽIV-1 virusinės infekcijos (pvz. hepatito B) vaistu, kuris aktyvus ir prieš ŽIV-1 tipo virusą;

4. 30 dienų iki gydymo etapo pradžios dalyvavo kitame klinikiniam vaisto/prietaiso tyrime ar taikytas sisteminis imunosupresinis gydymas arba vartoti imunomodulatoriai, arba tikimasi, kad jų reikės klinikinio tyrimo metu;

5. Nustatyti dekompenzuotos kepenų ligos požymiai (Child-Pugh-Turcot > 9 balai) ar ūmaus hepatito diagnozė.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos buvo panašios tarp grupių, įskaitant viremiją kraujo plazmoje, gretutines infekcijas, CD4 T ląstelių kiekį bei demografines charakteristikas.

lentelė 1 Pacientų grupių demografinės ir klinikinės charakteristikos DRIVE-AHEAD tyrimo pradžioje.

	DOR/3TC/TDF (N = 364)	EFV/FTC/TDF (N = 364)	Iš viso (N = 728)
Amžius (metais), mediana (intervalas)	32 (18, 70)	30 (18, 69)	31 (18, 70)
Vyrai, n (%)	305 (84%)	311 (85%)	616 (85%)
Rasė, n (%)			
Baltaodžiai	177 (49%)	170 (47%)	347 (48%)
Juodaodžiai arba afro-amerikiečiai	67 (18%)	68 (19%)	135 (19%)
Azijiečiai	59 (16%)	65 (18%)	124 (17%)
Kita *	61 (17%)	61 (17%)	122 (17%)
Ispanų arba lotynų etninė kilmė	126 (35%)	120 (33%)	246 (34%)
Regionas, n (%)			
Afrika	37 (10%)	27 (7%)	64 (9%)
Azija/Ramiojo vandenyno šalys	59 (16%)	62 (17%)	121 (17%)
Europa	88 (24%)	94 (26%)	182 (25%)
Lotynų Amerika	89 (24%)	87 (24%)	176 (24%)
Šiaurės Amerika	91 (25%)	94 (26%)	185 (25%)

CD4 T ląstelių kiekis			
Mediana (intervalas), ląstelių/mm ³	414 (19, 1399)	388 (19, 1452)	397 (19, 1452)
≤ 200 ląstelių/mm ³ , n (%)	44 (12%)	46 (13%)	90 (12%)
> 200 ląstelių/mm ³ , n (%)	320 (88%)	318 (87%)	638 (88%)
ŽIV-1 RNR kiekis kraujo plazmoje			
Mediana (intervalas), log ₁₀ kopijų/ml	4,4 (2,4, 6,1)	4,5 (2,6, 6,4)	4,4 (2,4, 6,4)
≤ 100 000 kopijų/ml, n (%)	291 (80%)	282 (77%)	573 (79%)
> 100 000 kopijų/ml, n (%)	73 (20%)	82 (23%)	155 (21%)
AIDS diagnozė, n (%)	46 (13%)	53 (15%)	99 (14%)
Hepatitis B ir/arba C ^b n (%)	11 (3%)	9 (2%)	20 (3%)
ŽIV-1 subtipas B, n (%)	232 (64%)	253 (70%)	485 (67%)

Pagrindinė vertinamoji baigtis: pacientų, kuriems 48-ą savaitę pasiektas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml, dalis doravirino/lamivudino/tenofoviro ir efavirenzo/emtricitabino/ tenofoviro grupėse.

Antrinės vertinamosios baigtys:

- Pacientų, kuriems pasiektas ŽIV-1 RNR kiekis < 40 kopijų/ml, dalis. Vertinimo būdas ir laikas – kaip ir pirminės vertinamosios baigties;

- CD4 T ląstelių kiekio pokytis nuo pradinių reikšmių. CD4 ląstelių kiekis (absoliutus ir procentinis) nustatytas centrinėje laboratorijoje taikant tėkmės citometriją;

- Gydomo veiksmingumas pacientų pogrupiuose.

Pacientų, kuriems pasiektas ŽIV-1 RNR kiekis < 200 kopijų/ml, dalis. Vertinimo būdas ir laikas – kaip ir pirminės vertinamosios baigties;

- Virusologinio atsako praradimas ir laikas iki virusologinio atsako praradimo. Virusologinio atsako praradimas apibrėžiamas kaip atsako nebuvimas (patvirtintas ŽIV-1 RNR kiekis ≥200 kopijų/ml 24-ą arba 36-ą savaitę, arba patvirtintas ŽIV-1 RNR kiekis ≥50 kopijų/ml 48-ą savaitę) arba atkrytis (patvirtintas ŽIV-1 RNR kiekis ≥50 kopijų/ml po pradinio atsako [t.y., <50 kopijų/ml] bet kuriuo tyrimo metu);

- Viruso atsparumo klinikinio tyrimo vaistiniams preparatams išsivystymas;

- Pacientų, kuriems iki 48-osios savaitės pasireiškė neuropsichiatriniai nepageidaujami poveikiai, dalis. Vertinti abiejose grupėse ≥ 1 kartą pasireiškė neuropsichiatriniai nepageidaujami poveikiai - galvos svaigimas, miego sutrikimai, pasikeitę jutimai (įskaitant dėmesio sutrikimus);

- Lipoproteinų koncentracijos nevalgius pokytis nuo pradinių reikšmių 48-ą savaitę.

- Pacientų dalis, kuriems pasireiškė nepageidaujami poveikiai nuo bet kokios priežasties;

- Pacientų dalis, kurie dėl nepageidaujamų poveikių nuo bet kokios priežasties nutraukė gydymą;

- Protokole numatytos laboratorinių tyrimų pokyčių ribos, remiantis Division of AIDS kriterijais.

Rezultatai:

Gydymo doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje, lyginant su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupe, kiek didesnė pacientų dalis 48-ą savaitę pasiekė ŽIV RNR kiekį < 50 kopijų/ml - atitinkamai 84,3% (307 iš 364) ir 80,8% (294 iš 364), skirtumas 3,5% (95% PI: -2,0 iki 9,0). Iš anksto numatyta ne prastesnio rezultato (ang. *non inferiority*) riba buvo - 8%. Abiejose tyrimo grupėse pacientų, kuriems 48-ą savaitę nustatytas ŽIV-1 RNR kiekis ≥50 kopijų/ml, dalis buvo panaši (10,7% doravirino/lamivudino/tenofoviro vs. 10,2% efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje). Virusologinio atsako (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) dažnis tarp tiriamųjų grupių buvo panašus ir kiekvienu tirtuoju laiko momentu iki 48-os savaitės.

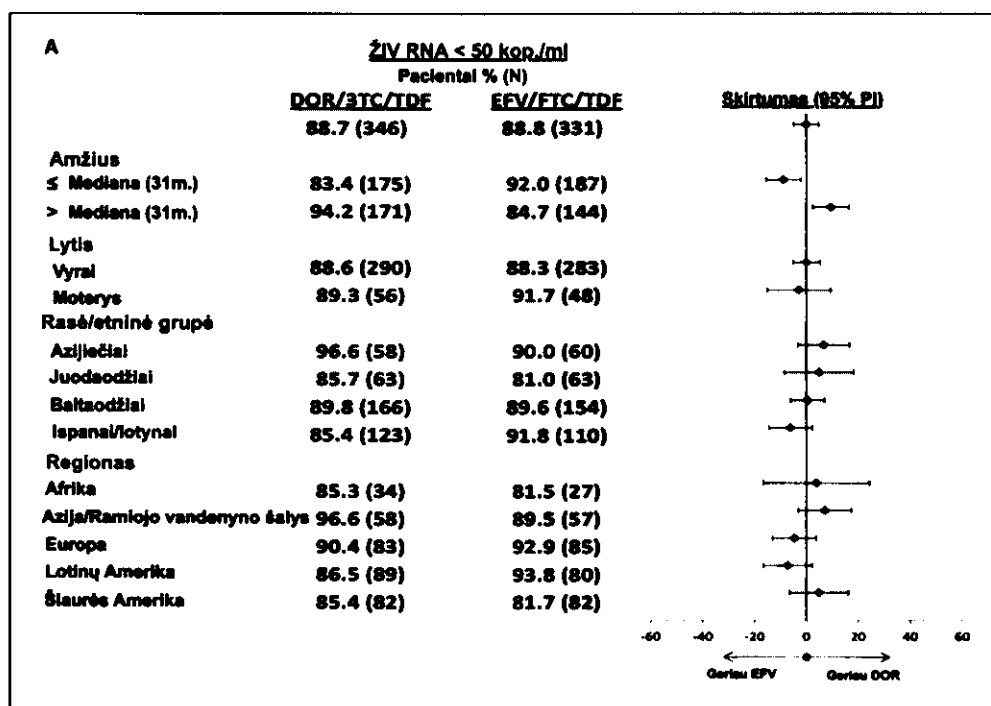
Gydymo veiksmingumas pagal tiriamųjų grupių charakteristikas (išskyrus amžių) gydymo

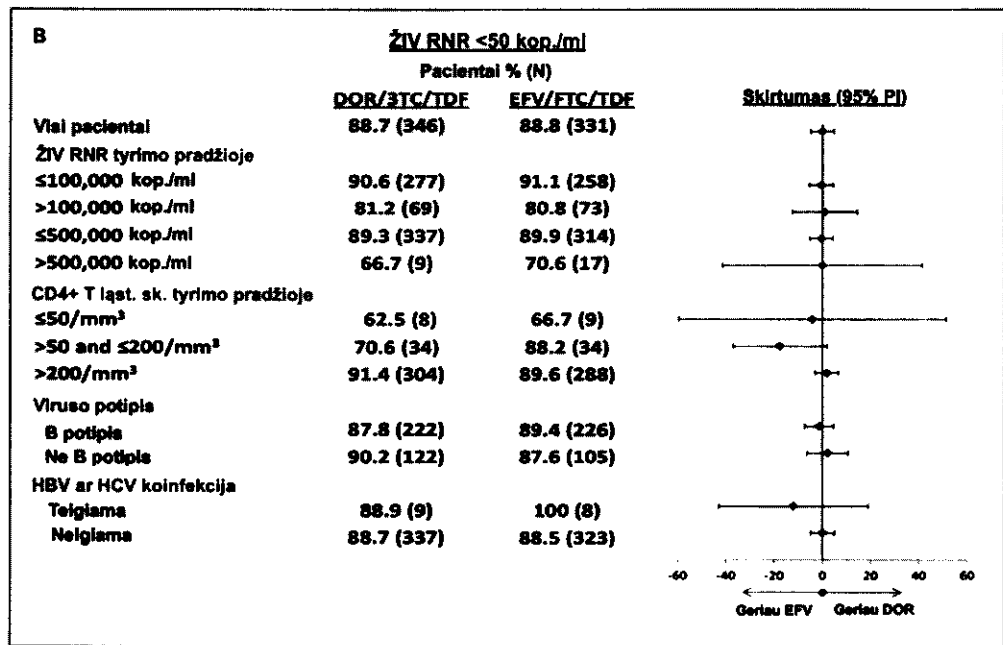
pradžioje taip pat buvo panašus, atliekant pogrūpių analizes buvo neįskaičiuojami pacientai, kurių duomenų apie virusologinį atsaką analizės metu trūko (18 pacientai doravirino/lamivudino/tenofoviro ir 33 pacientai efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje).

Pacientų, kuriems pasiektas ŽIV-1 RNR kiekis < 40 kopijų/ml, dalis doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje buvo 83,8% (305/364), o efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje – 79,7% (290/364). Pacientų, kuriems pasiektas ŽIV-1 RNR kiekis < 200 kopijų/ml, dalis abiejose tiriamųjų grupėse buvo panaši (doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje 86,0% (313/364), efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje – 82,7% (301/364).

48-ą savaitę vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis (nuo pradinių reikšmių) doravirino/lamivudino/tenofoviro ir efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėse buvo vienodas – atitinkamai 198/mm³ ir 188/mm³; vidutinis skirtumas 10,1 (95% PI: -16,1 iki 36,3).

Protokolu apibrėžta virusologinė nesėkmė buvo nustatyta 22 pacientams doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje ir 14 pacientų palyginamojoje grupėje. Daugeliu atvejų atsako praradimas nustatytas dėl virusologinio atkryčio, įvykusio po pradinio atsako į gydymą - atitinkamai 16/22 ir 10/14 pacientų. Atsparumo išsivystymas nustatytas 13-ai doravirino/lamivudino/tenofoviro grupės pacientų ir 10-iai efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupės pacientų, kurie atitiko protokolu apibrėžtos virusologinės nesėkmės kriterijus, ir atitinkamai 9 ir 13 pacientų, kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrime dėl kitų priežasčių nei virusologinė nesėkmė.





pav. 1 Gydyto veiksmingumas DRIVE-AHEAD klininiame tyrime pagal tiriamųjų grupių demografines (A) ir virusologines (B) charakteristikas tyrimo pradžioje.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Nepageidajami poveikiai dėl bet kokios priežasties registruoti 83% doravirino/lamivudino/tenofoviro grupės ir 91% efavireno/emtricitabino/tenofoviro grupės pacientų. Su vaistais susiję nepageidajami poveikiai pasireiškė atitinkamai 31% ir 63% pacientų. Dėl nepageidajamų poveikių visų tyrimo vaistų vartojimą nutraukė 3% doravirino/lamivudino/tenofoviro grupės ir 7% efavireno/emtricitabino/tenofoviro grupės pacientų.

Nepageidajamas poveikis	DOR/3TC/TDF 1 kartą per parą		EFV/FTC/TDF 1 kartą per parą		Skirtumas tarp gydymo grupių % (95% PI)
	(N = 364)	(N = 364)	(N = 364)	(N = 364)	
Bet kuris NP	301	(83%)	330	(91%)	-8,0 (-13,0; -3,1)
Su vaistais susiję ^a NP	113	(31%)	229	(63%)	-31,9 (-38,6; -24,8)
Sunkūs NP	13	(4%)	21	(6%)	-2,2 (-5,5; 0,9)
Su vaistais susiję sunkūs NP	1	(<1%)	4	(1%)	-0,8 (-2,5; 0,5)
Mirtis ^b	1	(<1%)	3	(1%)	-0,5 (-2,2; 0,8)
NP, dėl kurių nutrauktas gydymas	11	(3%)	24	(7%)	-3,6 (-6,9; -0,5)
Su vaistais susiję NP, dėl kurių nutrauktas gydymas	8	(2%)	21	(6%)	-3,6 (-6,7; -0,8)
Neuropsichiatriniai NP (iš anksto nurodyti)	86	(24%)	207	(57%)	-33,2 (-39,8; -26,4)
Dažniausiai pasitaikantys NP (pasireiškę ≥ 5% abiejose gydymo grupėse) ^c					
Virškinamojo trakto sutrikimai	120	(33%)	136	(37%)	-4,4 (-11,3; 2,5)
Viduriavimas	39	(11%)	49	(13%)	-2,7 (-7,6; 2,0)
Pykinimas	28	(8%)	39	(11%)	-3,0 (-7,3; 1,2)
Vėmimas	15	(4%)	27	(7%)	-3,3 (-6,9; 0,1)
Bendrieji sutrikimai	56	(15%)	53	(15%)	0,8 (-4,4; 6,1)

Nuovargis	21	(6%)	22	(6%)	-0,3 (-3,8; 3,3)
Infekcijos ir užsikrėtimai	183	(50%)	174	(48%)	2,5 (-4,8; 9,7)
Nazofaringitas	39	(11%)	31	(9%)	2,2 (-2,1; 6,6)
Faringitas	20	(5%)	15	(4%)	1,4 (-1,8; 4,7)
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	33	(9%)	23	(6%)	2,7 (-1,2; 6,8)
Nervų sistemos sutrikimai	95	(26%)	177	(49%)	-22,5 (-29,3; -15,6)
Galvos svaigimas	32	(9%)	135	(37%)	-28,3 (-34,0; -22,5)
Galvos skausmas	47	(13%)	45	(12%)	0,5 (-4,3; 5,4)
Mieguistumas	12	(3%)	27	(7%)	-4,1 (-7,6; -0,9)
Psichikos sutrikimai	62	(17%)	122	(34%)	-16,5 (-22,7; -10,2)
Nenormalūs sapnai	17	(5%)	42	(12%)	-6,9 (-11,0; -3,0)
Nemiga	19	(5%)	32	(9%)	-3,6 (-7,4; 0,1)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	61	(17%)	95	(26%)	-9,3 (-15,3; -3,4)
Bėrimas	17	(5%)	44	(12%)	-7,4 (-11,6; -3,5)

Pacientų, kuriems iki 48-os savaitės pasireiškė iš anksto apibrėžti neuropsichiatriniai nepageidaujami poveikiai, dalis buvo statistiškai reikšmingai mažesnė doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje, lyginant su kontroline efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupe visose pirminėse kategorijose: galvos svaigimas (atitinkamai 8,8% vs. 37,1%; $P \leq 0,001$), miego sutrikimai (12,1% vs. 25,2%; $P \leq 0,001$), ir jutiminiai pokyčiai (4,4% vs. 8,2%; $P = 0,033$). Kitų neuropsichiatrinų nepageidaujamų poveikių dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir ne didelio tankio lipoproteinų (ne-DTL) cholesterolio koncentracijų gydymo grupėse (vienpusis $P < 0,0001$), su minimaliais pokyčiais (atitinkamai -1,6 ir -3,8 mg/dl) doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje ir su vidutiniu padidėjimu efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje (atitinkamai 8,7 ir 13,3 mg/dl). 3-4 laipsnio laboratorinių tyrimų nukrypimai, įskaitant kreatinino koncentraciją serume, buvo reti ir tarp gydymo grupių panašūs.

lentelė 2 Dažniausiai DRIVE-AHEAD klinikinio tyrimo 3-4 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčiai.

Kriterijus†	DOR/3TC/TDF		EFV/FTC/TDF		Skirtumas % (95% CI [§])
	n/m	(%)	n/m	(%)	
MTL cholesterolis (mg/dl)					
3 laipsnio: ≥ 190	1/332	(0,3)	5/309	(1,6)	-1,3 (-3,5; 0,2)
Trigliceridai nevalgius (mg/dl)					
3 laipsnio: nuo > 500 iki 1000	2/336	(0,6)	8/318	(2,5)	-1,9 (-4,4; -0,0)
Kreatininas (mg/dl)					
3 laipsnio: nuo $> 1,8$ iki $< 3,5$ x VNR, arba padidėjimas nuo 1,5 iki $< 2,0$ x nuo pradinių reikšmių	7/363	(1,9)	3/359	(0,8)	1,1 (-0,7; 3,2)
Aspartato aminotransferazė (TV/l)					
3 laipsnio: nuo 5,0 iki $< 10,0$ x VNR	1/363	(0,3)	5/359	(1,4)	-1,1 (-3,0; 0,3)
Alanino aminotransferazė (TV/L)					
3 laipsnio: nuo 5,0 iki $< 10,0$ x VNR	2/363	(0,6)	5/359	(1,4)	-0,8 (-2,7; 0,8)
Lipazė (TV/L)					

3 laipsnio: nuo 3,0 iki < 5,0 x VNR	3/363 (0,8)	5/359 (1,4)	-0,6 (-2,5; 1,2)
Kreatino kinazė (TV/L)			
3 laipsnio: nuo 10,0 iki < 20,0 x VNR	6/363 (1,7)	7/359 (1,9)	-0,3 (-2,5; 1,9)
4 laipsnio: ≥ 20,0 x VNR	2/363 (0,6)	4/359 (1,1)	-0,6 (-2,3; 1,0)

[†] Pasireiškė bent 4 pacientams bet kurioje tyrimo grupėje.

[‡] Pacientai skaičiuojami vieną kartą nustatčius didžiausius tyrimo rodiklius. Įtraukti tik pacientai su blogėjančiais nuo pradinių reikšmių rodikliais.

[§] 95% PI apskaičiuotas taikant Miettinen ir Nurminen metodus.

n = pacientai, kurių tyrimo rezultatai atitiko kriterijus; m = pacientai, kuriems buvo atliktas bent vienas tyrimas po pradinio vertinimo.

VNR = viršutinė normos riba; TV = tarptautiniai vienetai.

PASTABA
 ENCORE-1 tyrimo metu buvo įrodytas efavirenzo 400 mg ne prastesnis poveikis (angl. *non-inferiority*) 600 mg dozei, taip pat buvo nustatyta, kad skiriant didesnę vaisto dozę nepageidaujami poveikiai pasireiškia dažniau. Kadangi tyrime DRIVE-AHEAD pasirinkta efavirenzo dozė palyginamojoje grupėje yra 600 mg, negalima atmesti, kad tai galėjo lemti dažnesius nepageidaujamus poveikius palyginamojoje grupėje ir taip pademonstruoti geresnį saugumo poveikį doravirino/lamivudine/tenofoviro naudai.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebą, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebą arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 □

Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □
--	------

4. Išvada

Terapinė vertė balais 8

Paaškinimai

Doravirinas/lamivudinas/tenofoviras – naujas sudėtinis preparatas, skirtas gydyti ŽIV-1 užsikrėtusius suaugusiuosius.

Pareiškėjas siūlo vaistinį preparatą kompensuoti pagal registruotą indikaciją.

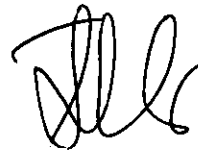
Remiantis vertinimui pateiktų klinikių tyrimų duomenimis, doravirinas/lamivudinas/tenofoviras nuslopina viremiją ne blogiau nei triguba antiretrovirusinė terapija efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro deriniu. Doravirinas/lamivudinas/tenofoviras ir trigubos antiretrovirusinės terapijos saugumas klinikinio 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 vertinama 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.

CADTH (Kanada)	The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that DOR/3TC/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) be reimbursed as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults without past or present evidence of viral resistance to DOR, 3TC, or tenofovir only if the following condition is met: The total cost of treatment with DOR/3TC/TDF should not exceed the total drug plan cost of treatment with the least costly alternative regimen for the treatment of HIV-1. https://www.cadth.ca/doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-fumarate
SMC (Škotija)	Vertinimo dar nėra https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/doravirinelamivudinetenofovir-disoproxil-delstrigo-nonsub-smc2163/
HAS (Prancūzija)	the Commission considers that DELSTRIGO does not provide an improvement in actual benefit (ASMR V) in the management strategy for patients infected with the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965623/fr/delstrigo-doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux
NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo dar nėra https://www.nice.org.uk/search?q=delstrigo
TLV (Švedija)	Vertinimo nėra

	https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=delstrigo&submitButton=S%C3%B6k
iQwig (Vokietija)	<p>For treatment-naive adults, there were neither positive nor negative effects of DOR/3TC/TDF in comparison with DTG + 2 NRTI. Overall, there was no hint of an added benefit of DOR/3TC/TDF in comparison with DTG + 2 NRTI for treatment-naive adults with HIV-1 infection; an added benefit is therefore not proven. The assessment described above deviates from that of the company, which claimed an indication of a minor added benefit for treatment-naive adults with HIV-1 infection.</p> <p>Since the company presented no data for the assessment of the added benefit of DOR/3TC/TDF in comparison with the ACT in pretreated HIV-1 infected adults, an added benefit of DOR/3TC/TDF is not proven for these patients.</p> <p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=delstrigo&date from=&date to=</p>

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdamasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas