



Originalas 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.

(Handwritten signature)
2.11.16

Kopija:
UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“
El. paštas: armindas.a.varkala@gsk.com

I

2019-05-17 Nr.(1.2.10.3-
25)10-3288

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

DOVATO (Dolutegraviras/lamivudinas) 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės

Dozavimas: Suaugusiesiems ir paaugliams (vyresniems kaip 12 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg). Rekomenduojama Dovato dozė suaugusiesiems ir paaugliams yra po vieną 50 mg/300 mg tabletę vieną kartą per parą.

Veikimo mechanizmas: Dolutegraviras slopina ŽIV integrazę, prisijungdamas prie integrazės aktyvumo centro ir blokuodamas grandinės pernašos etapą dezoksiribonukleinino rūgšties (DNR) integracijos proceso metu, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui.

Lamivudinas verčiamas į aktyvų metabolitą 5'-trifosfatą (TF) (citidino analogas), kuris slopina ŽIV-1 ir ŽIV-2 atvirkštinę transkriptazę, monofosfato forma įsiterpdamas į viruso DNR grandinę, todėl grandinės transkripcija užbaigiama. Lamivudino trifosfato giminingumas šeimininko ląstelių DNR polimerazėms yra žymiai mažesnis.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos:

Dovato skirtas gydyti žmogaus imunodeficito 1-jo tipo virusais (ŽIV-1) užsikrėtusiems suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg, kuriems nėra nustatyto arba įtariamo atsparumo integrazės inhibitorių grupės vaistiniams preparatams arba lamivudinu.

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

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukelta liga (B20-B24).

1.4. Siūlomi apribojimai

-

Šiuo metu kompensuojami vaistiniai preparatai: *Efavirenzum; Lopinavirum et Ritonavirum; Abacavirum et Lamivudinum; Zidovudinum et Lamivudinum; Raltegravirum; Darunavir; Ritonavir; Darunavir et Cobicistat; Dolutegravirum; Dolutegravrum et Abacavirum et Lamivudinum; Tenofovir et Emtricitabin*

3. Terapinės naudos vertinimas

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

GEMINI-1 ir GEMINI-2 (2018) *Cahn P, Madero JS, Arribas JR et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Published Online November 9, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0).*

| 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** | | |
| <i>GEMINI-1 ir GEMINI-2 (2018)</i> | 1 | | 0 | 1 | | 0 | 1 | 3 |

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

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

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- **GEMINI-1 ir GEMINI-2**

Tai du identiško dizaino 3 fazės, randomizuoti, dvigubai akli, daugiacentriai, *non-inferiority* klinikiniai tyrimai. Pagrindinis tyrimų tikslas palyginti dolutegraviro ir lamivudino derinio efektyvumą ir saugumą su dolutegraviru, tenofoviru ir emtricitabinu gydant ŽIV-1 infekcijas pacientams, kuriems neskirta antiretrovirusinė terapija (toliau ART) (ang. *naive to ART*, apibrėžimą žiūrėti įtraukimo kriterijuose).

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

1. 18 metų ir vyresni, kuriems diagnozuota ŽIV-1 infekcija;
2. Nebuvo skirtas ART (praėjo 10 arba daugiau dienų po paskutinės ART);
3. Virusų kopijų sk. 1tūkst. -500tūkst. ml;

Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai:

1. Nustatytos viruso mutacijos sukeliančios atsparumą nukleozidiniams ir nukleotidiniams

atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI), nenukleozidiniams atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI) ir proteazių inhibitoriams (PI);

2. Nėščios ir maitinančios moterys;

Įtraukti pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes, santykiu 1:1. Pirmajai grupei skirtas dolutegraviras ir lamivudinas (toliau DL grupė), antrajai dolutegraviras, tenofoviras ir emtricitabinas (toliau DTE grupė). Pacientai į grupes buvo stratifikuoti remiantis ŽIV-1 RNR kopijų skaičiumi (≤ 100000 ; > 100000 kopijų/ml), CD4+ ląstelių skaičiumi (≤ 200 ; > 200 ląstelių/ μ l).

Pagrindinė vertinamoji baigtis: pacientų dalis, kuri pasiekė ŽIV-1 RNR kopijų sk. < 50 /ml 48 tyrimo savaitę (analizei naudota populiacija, kuriai buvo skirta bent viena tiriamojo ar kontrolinio vaisto dozė). *Non-inferiority* bus įrodytas jei pagrindinės vertinamosios baigties skirtumo 95proc. pasikliautinumo intervalo apatinė riba bus didesnė nei -10proc.

Antrinės vertinamosios baigtys: pacientų dalis, kuri pasiekė ŽIV-1 RNR kopijų sk. < 50 /ml 24 tyrimo savaitę; laikas per kurį pasiekiamas ŽIV-1 RNR kopijų sk. < 50 /ml; absoliutūs CD4+ ląst. sk. Ir pokytis nuo pradinio 48 gyd. Sav., ligos progresas (pvz. su ŽIV susijusios būklės, AIDS arba mirtis); rezistentiškumą gydymui sąlygojančių mutacijų atsiradimas pacientams pasitraukusiems iš klinikinio tyrimo dėl blogo virusologinio atsako (ang. *virological withdrawal*).

Komentaras

Tarnyba pažymi, kad aktualios kliniškai antrinės baigtis „ligos progreso“ duomenys publikacijoje nepateikti

Rezultatai:

Į abu klinikinius tyrimus (GEMINI 1 ir GEMINI 2) buvo įtraukta 1441 pacientas, iš jų 719 pacientų buvo skirtas gydymas dviem vaistais (dolutegraviru ir lamivudinu, DL grupė), o 722 pacientams buvo skirtas gydymas trimis vaistais (dolutegraviru, tenofoviru ir emtricitabinu, DTE grupė). Trys pacientai patekė į DL grupę ir penki pacientai patekė į DTE grupę negavo gydymo, todėl į pagrindinę efektyvumo ir saugumo analizę įtraukti nebuvo. 66 pacientai DL grupėje ir 52 pacientai DTE grupėje nebaigė klinikinio tyrimo. Pagrindinė priežastis, nutrūkęs paciento stebėjimas (ang. *lost to follow up*), tai sąlygojo 15 pacientų pasitraukimą DL grupėje ir 11 pacientų pasitraukimą DTE grupėje. DL grupėje daugiau pacientų (14), ne DTE grupėje (9) pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: GEMINI 1 klininiame tyrime 320 pacientų iš 356 (90proc.) DL grupėje pasiekė ŽIV-1 RNR kopijų sk. < 50 /ml 48 tyrimo savaitę, analogišką rodiklį pasiekė 332 pacientai iš 358 (93 proc.) DTE grupėje, gydymo rezultatų skirtumas -2,6proc. (95proc. PI nuo -6,7proc. iki 1,5proc.). Tuo tarpu GEMINI 2 klininiame tyrime 335 pacientai iš 360 (93proc.) DL grupėje pasiekė ŽIV-1 RNR kopijų sk. < 50 /ml 48 tyrimo savaitę, tą patį rodiklį pasiekė 337 pacientai iš 359 (93 proc.) DTE grupėje, gydymo rezultatų skirtumas -0,7proc. (95proc. PI nuo -4,3proc. iki 2,9proc.). Abu klinikiniai tyrimai parodė, kad DL grupės gydymas yra neprastesnis nei DTE grupės gydymas, nes rezultato skirtumo 95proc. pasikliautinumo intervalo apatinė riba buvo didesnė nei -10proc. abejais atvejais. Bendroje abiejų klinikinių analizėse 655 pacientai iš 716 DL grupėse pasiekė pirminę vertinamąją baigtį, tokių pacientų DTE grupėse buvo 669 pacientai iš 717, skirtumas tarp grupių -1,7proc. (95proc. PI nuo -4,4proc. iki 1,1proc.). Dažniausios priežastys, kodėl pacientai nepasiekė pagrindinės vertinamosios baigties yra virusologinių duomenų nebuvimas t.y. pacientai jau buvo pasitraukę iš klinikinio tyrimo atėjus 48 savaitei. Tokių pacientų DL grupėse buvo 41, o DTE grupėse 35. Pacientų, kurių duomenys buvo prieinami, tačiau jie nepasiekė virusologinio atsako DL grupėje buvo 20, o DTE grupėje 13.

Antrinės vertinamosios baigtys: Iš viso 10 pacientų (6 DL grupėse ir 4 DTE grupėse) pasitraukė iš klinikinių tyrimų dėl patvirtinto virusologinio atsako iki 48 gydymo savaitės. Vertinant dolutegraviro ir lamivudino poveikį atskiriems pacientų pogrupiams, išsiskiria pacientų dalis, kuri klinikinio tyrimo pradžioje turėjo CD4 leukocitų skaičių ≤ 200 vnt./mcl. 63 Pacientai su tokiais rodikliais pateko į DL grupę ir 55 į DTE grupę. DL grupėje pagrindinę vertinamąją baigtį pasiekė 50 (79proc.) šio pogrupio pacientų, o DTE grupėje 51 (93proc.) šio pogrupio pacientai. Pateiktos publikacijos autoriai teigia, kad dažniausios gydymo nesėkmių priežastys šioje grupėje nebuvo susiję su vaistų neveiksmingumu, tačiau kas būtent tai lėmė paaiškinimo nepateikia.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

543 (76proc.) pacientai DL grupėse patyrė bent vieną nepageidaujamą reiškinį, tokių pacientų DTE grupėje buvo 579 (81proc.). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai abejose grupėse buvo galvos skausmas, viduriavimas, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. DL grupėje mažiau pacientų patyrė su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinų – 126 (18proc.) nei DTE grupėje – 169 (24proc.). Statistinė šio skirtumo analizė neatlikta. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai užfiksuoti 50 kartų DL grupėje ir 55 kartus DTE grupėje, 8 iš jų buvo traktuoti kaip susiję su skiriamu gydymu abejose grupėse. Nei vieno sunkaus nepageidaujamų reiškinio dažnis neviršijo 1proc. Klinikinio tyrimo metu įvyko 2 mirtys, abi DL grupėje. Viena mirtis buvo sąlygota Burkito lifomos, o kita miokardo infarkto. Tyrėjų nuomone abi mirtys su skiriamu vaistu susiję nebuvo.

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

Vaistinis preparatas **DOVATO** tai dolutegraviro ir lamivudino derinys skirtas gydyti žmogaus imunodeficito 1-jo tipo virusais (ŽIV-1) užsikrėtusiems suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams. Pareiškėjas siūlo vaistinį preparatą kompensuoti šiai skyrimo sąlygai: „Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukelta liga (B20-B24)“.

Terapinei naudai nustatyti Pareiškėjas pateikė vieną publikaciją, kurioje analizuojami GEMINI-1 ir GEMINI-2 klinikiniai tyrimai. Pagrindinis tyrimų tikslas buvo palyginti dolutegraviro ir lamivudino derinio efektyvumą ir saugumą su dolutegraviru, tenofoviru ir emtricitabinu gydant ŽIV-1 infekcijas pacientams, kuriems neskirta antiretrovirusinė terapija, ir įrodyti, kad derinys iš dviejų vaistų yra neprastesnis (ang. *non-inferiority*) už derinį iš trijų vaistų. GEMINI 1 klinikiniam tyrime pacientų dalis, kuri pasiekė ŽIV-1 RNR kopijų sk. <50/ml 48 tyrimo savaitę, tarp grupių skyrėsi -2,6proc. (trigubos terapijos naudai), o GEMINI 2 tyrime analogiško rodiklio skirtumas buvo -0,7proc. (trigubos terapijos naudai). Pateikti rezultatai parodė, kad dolutegraviro ir lamivudino derinys įrodė esantis neprastesnis už dolutegraviro, tenofoviro ir emtricitabino derinį. Klinikiniam tyrime naudotas palyginamasis vaistinių preparatų derinys dolutegraviras, tenofoviras ir emtricitabinas yra įtrauktas į ŽIV gydymą reglamentuojantį „ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSO LIGOS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO, KOMPENSUOJAMO IŠ PRIVALOMOJO SVEIKATOS DRAUDIMO FONDO BIUDŽETO LĖŠŲ, TVARKOS APRAŠAS“, kaip vienas iš pasirinkimų pirmaeilei terapijai (minimo tvarkos aprašo 13.1.1. punktas). Todėl atsižvelgiant į tai, kad dolutegraviro ir lamivudino derinys įrodė esantis neprastesnis nei Lietuvoje jau kompensuojamas gydymas vaistinio preparato **DOVATO** terapinė nauda yra traktuojama kaip nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. *non-inferiority*), įrodyta neprastesnė nauda, ir vertinama 10 balų.

Terapinė vertė balais 10

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

| | |
|--|---|
| CADTH (Kanada) 2019m. 08 mėn. 30d. | Vyksta vertinimas: https://www.cadth.ca/dolutegravir-lamivudine |
| SMC (Škotija) 2019m. 08 mėn. 30d | Vyksta vertinimas: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dolutegravir-lamivudine-dovato-abbreviated-smc2205/ |
| HAS (Prancūzija) 2019m. 08 mėn. 30d | Vertinimas neatliktas: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=dovato&tmpParam=&opSearch=&portal=prd1_2986155 |
| NICE | Vertinimas neatliktas: |

| | |
|--|---|
| (Jungtinė Karalystė) 2019m. 08 mėn. 30d | https://www.evidence.nhs.uk/search?q=dovato |
| TLV (Švedija) 2019m. 08 mėn. 30d | Vertinimas neatliktas: https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=dovato&submitButton=S%C3%B6k |
| iQwig (Vokietija) 2019m. 08 mėn. 30d | Vertinimas neatliktas: https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=Atezolizumab&date_from=&date_to= |

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdamasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas