

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

2019-11-18 Nr. (1.11) LR -
 I 2019-10-17 Nr. 1969

Kopija:
 UAB Centralpharma Communications
 Indre@centralpharma.lt

DĖL GAUTO PAPILDOMO PAAIŠKINIMO VAISTINIO PREPARATO EPCLUSA (SOFOSBUVIR/VELPATASVIR) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Centralpharma Communications” (toliau – Pareiškėjas) 2019-10-17 raštą, kuriame Pareiškėjas vaistinio preparato Epclusa (sofosbuviras/velpatasviro) terapinės vertės įvertinimui pateikia papildomus paaiškinimus apie klinikinių tyrimų, vertinusių sofosbuviro/velpatasviro veiksmingumą ir saugumą, rezultatus ir jų interpretavimą. Atkreipiamas dėmesys, kad Pareiškėjas nepateikė naujų duomenų apie sofosbuviro/ velpatasviro veiksmingumą ir saugumą.

Tarnyba primena, kad pirminio vertinimo metu vaistiniam preparatui sofosbuvirui/ velpatasvirui buvo nustatyta 8 balų terapinė vertė. Tai reiškia, kad šio vaistinio preparato terapinė vertė buvo įvertinta kaip abejotina: klinikiniais tyrimais įrodytas pranašumas tik prieš placebo ir kitus nei Lietuvoje taikomas gydymas vaistinius preparatus, nepateikiant netiesioginio palyginimo su Lietuvoje atitinkamoms indikacijoms taikomu gydymu. Atsižvelgiant į tai, kad tokiu atveju nėra įmanoma palyginti sofosbuviro/ velpatasviro suteikiamos naudos su Lietuvoje taikomu gydymu, tai buvo įvertinta kaip trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.

Žemiau esančioje lentelėje pateikiamas išsamus Pareiškėjo pateiktų paaiškinimų įvertinimas:

Pareiškėjo (sutrumpintas)	paaškinimas	Tarnybos vertinimas
1. Palyginamieji vaistiniai preparatai pateiktuose tyrimuose. Tuo metu, kai buvo vykdomi tyrimai sofosbuviro/ velpatasviro veiksmingumui ir saugumui įvertinti, palyginamieji vaistiniai preparatai, kurie būtų tinkami Lietuvos situacijai (Zepatier (elbasviras / grazopreviras) ir Maviret (glekapreviras/pibrentasviras))		Šiuo metu lėtiniam HCV infekcijai kompensuojama: elbasviras/grazopreviras (specifiniam pogrupiui), dasabuviras (1a genotipas deriniuose su kitais vaistais), biosintetinis žmogaus interferonas alfa, ombitasviras/paritopreviras/ritonaviras (1 ar 4 genotipui), peginterferonas alfa-2a/ribavirinas, peginterferonas alfa-2b/ribavirinas, ribavirinas (deriniuose su kitais vaistais), glekapreviras/pibrentasviras (1, 2, 3 ar 4 genotipo specifiniam pogrupiui) ir jie galėtų būti laikomi tinkamais palyginamaisiais preparatais (atsižvelgiant į HCV genotipą). Tarnybai yra žinoma, kad vykdant registracinius tyrimus palyginamasis gydymas gali būti kitoks nei šiuo metu taikomas

<p>nebuvo registruoti. Vienintelis galimas palyginamas preparatas buvo sofosbuviras.</p>	<p>standartinis gydymas, taip pat yra žinoma, kad registruojant vaistinius preparatus vienas svarbiausių rodiklių yra naudos ir rizikos santykio įvertinimas, todėl registruojant vaistinius preparatus ir placebas yra laikomas tinkamu palyginamuoju preparatu. Atliekant sveikatos technologijų vertinimą, naudos ir rizikos santykis nėra kvestionuojamas, tačiau yra vertinama vaistinio preparato nauda lyginant su kitu kompensuojamu gydymu – t.y. ar siūlomas kompensuoti vaistinis preparatas yra prastesnis, toks pats ar pranašesnis už dabar kompensuojamą gydymą. Jei nėra atlikta tiesioginių palyginamųjų tyrimų su Lietuvai aktualiais palyginamaisiais preparatais (kaip šiuo atveju), Pareiškėjas pirminio ar antrinio vertinimo metu turi pateikti netiesioginių palyginimų (angl. indirect comparison) rezultatus. Netiesioginis palyginimas nebuvo pateiktas, todėl terapinė nauda ir jos dydis negali būti nustatyta, o tai vertinama kaip trūkumas turintis įtakos rezultatų interpretavimui.</p>
<p>2. <i>Pagrindinė vertinamoji baigtis.</i> Pagrindinė vertinamoji baigtis hepatito C tyrimuose dažniausiai yra gydymo sėkmės dažnis arba, kitaip tariant, pacientų dalis kuri yra laikoma išgydyta nuo HCV infekcijos. Išgydymu laikoma išlaikytas virusologinis atsakas, kuris reiškia, kad HCV RNR yra neaptinkamas paciento kraujo serume (įprastai matuojant 12-24 sav. po gydymo baigimo). Sofosbuviras / velpatasviras pasižymėjo dideliu sėkmingo gydymo dažniu: 99% ASTRAL-1, 97% ASTRAL-2, 97% ASTRAL-3, 94% ASTRAL-4 klinikiniuose tyrimuose. Atsižvelgiant į didelį sėkmės dažnį, palyginimas su kitais vaistiniais preparatais neturi prasmės, nes joks kitas vaistinis preparatas negali būti pranašesnis (geresni rezultatai patektų statistinės klaidos ribas).</p>	<p>Išlaikytas virusologinis atsakas – yra pakaitinė vertinamoji baigtis, kuri yra apibūdinama laboratoriniu rodikliu. Norint įrodyti išlaikyto virusologinio atsako klinikinį reikšmingumą, būtina atlikti šios pakaitinės baigties validaciją, įrodant, kad išlaikytas virusologinis atsakas koreliuoja su kliniškai reikšmingomis baigtimis, pvz., kepenų cirozės išsivystymas, bendrasis išgyvenamumas. Validuota pakaitine baigtimi laikoma netiesioginė vertinamoji baigtis, kurios koreliacija (koreliacijos koeficientas > 0,85) su tiesiogine vertinamąja baigtimi yra įrodyta recenzuojamuose straipsniuose. Validuojant pakaitinę vertinamąją baigtį, svarbu įsitikinti, kad pateikti koreliacijos analizės duomenys būtų:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ligai ar ligos stadijai specifiški. Validacija turi būti atlikta ir įrodyta konkrečiai indikacijai, įskaitant skirtingas ligos stadijas. 2. Populiacijai specifiški. Į vertinamą klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų charakteristikos (amžius, lytis, gretutinės ligos, funkcinė būklė ir kt.) ir validacijai pagrįsti naudojamų klinikinių tyrimų pacientų charakteristikos turi būti panašios. 3. Vaistinių preparatų klasei specifiški. <p>Tokių duomenų pateikta nebuvo.</p> <p>Tinkamo palyginamojo gydymo svarba aptarta pirmame punkte.</p> <p>Pareiškėjo pateikti sėkmingo gydymo dažniai nėra visai tikslūs: 99% ASTRAL-1, 99% ASTRAL-2, 95% ASTRAL-3, 83 - 94% (priklausomai nuo gydymo trukmės ir kartu vartojamų vaistų, 94% skiriant 12 sav. kartu su ribavirinu) ASTRAL-4 klinikiniuose tyrimuose.</p>
<p>3. <i>Sėkmingo gydymo dažnis, esant dekompensuotai cirozei.</i> Šiuo metu preparato charakteristikų santraukoje (PCS) rekomenduojama gydymo sofosbuviru/ velpatasviru trukmė</p>	<p>Tarnyba sutinka, kad skiriant sofosbuvirą/ velpatasvirą tokiu režimu kaip nurodyta PCS pacientams sergantiems dekompensuota kepenų ciroze, išlaikyto virusologinio atsako dažnis yra 94%.</p>

<p>skiriant jį kartu su ribavirinu yra 12 savaičių. Skiriant tokį gydymo režimą sėkmingo gydymo dažnis buvo 94%. Kiti ASTRAL-4 klinikiniame tyrime vertinti režimai nėra rekomenduojami, todėl neteisinga teigti, kad sėkmingo gydymo dažnis pacientams, sergantiems HCV infekcijos sąlygota dekompenzuota ciroze svyruoja nuo 83 iki 94%.</p>	
<p>4. <i>ASTRAL-4</i> klinikinis tyrimas. Sofosbuviras/ velpatasviras būtų pirmasis vaistinis preparatas Lietuvoje, tinkamas, esant dekompenzuotai kepenų cirozei. Zepatier (elbasviras / grazopreviras) ir Maviret (glekapreviras/pibrentasviras) yra kontraindikuotini, esant šiai būklei.</p>	<p>Tarnyba sutinka, kad pacientams sergantiems HCV infekcija ir dekompenzuota kepenų ciroze, specifinio priešvirusinio gydymo Lietuvoje šiuo metu nėra. Atsižvelgiant į klinikiniame tyrime ASTRAL-4 pasiektą 94% išlaikytą virusologinį atsaką, vertinama, kad sofosbuviro/ velpatasviro terapinė vertė, skiriant jį lėtine HCV infekcija ir dekompenzuota kepenų ciroze sergantiems pacientams yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotą pakaitines vertinamąsias baigtis (šiuo atveju pagal išlaikytą virusologinį atsaką) lyginant su palyginamuoju gydymu. Taigi, terapinė vertė šiam pacientų pogrupiui yra 10 balų.</p>
<p>5. <i>Nustatytas terapinės vertės balas</i>. 8 balai nėra pakankamai pagrįsti, nes: (a) sofosbuviras/ velpatasviras įrodė pranašumą prieš sofosbuvirą ir placebo trijuose klinikiniuose tyrimuose; (b) terapinė nauda yra reikšminga: atsakas 97-99% bendroje HCV infekcija sergančiųjų populiacijoje ir 94% sergantiems dekompenzuota kepenų ciroze; (c) sėkmingo gydymo dažnis toks didelis, kad bet koks palyginimas netenka prasmės; (d) sofosbuviras / velpatasviras būtų pirmasis vaistinis preparatas pacientams sergantiems dekompenzuota kepenų ciroze; (e) vertinimas neatitinka 8 balų apibrėžimo, nes sofosbuviras / velpatasviras įrodė pranašumą prieš placebo, didelis išlaikyto virusologinio atsako dažnis leidžia daryti prielaidą, kad bet koks palyginimas su kitais vaistiniais preparatais lemtų bent jau neprastesnį rezultatą, be to, nebuvo</p>	<p>(a)-(d) argumentai aptarti atskirai ankstesniuose punktuose. Apibendrintai, sofosbuviras/ velpatasviras nebuvo palygintas tiesioginiuose ir/ar netiesioginiuose tyrimuose su dabar Lietuvoje taikomu HCV infekcijos gydymu. Pranašumas prieš neaktualių palyginamuosius preparatus (t.y. placebo ir sofosbuviro/ ribavirino derinį) įrodytas tik pagal nevaliduotą pakaitinę baigtį. Validacijai reikiamų duomenų pateikta nebuvo. Atsižvelgiant į tai, kad pacientams sergantiems HCV infekcija ir dekompenzuota kepenų ciroze šiuo metu Lietuvoje nėra kompensuojamas ASTRAL-4 tyrimas vertinamas kaip tinkamas ir šiam pogrupiui nustatoma 10 balų terapinė vertė (kadangi pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotą pakaitinę vertinamąją baigtį).</p> <p>Dėl neatitikimo 8 balų apibrėžimui. Tarnyba įvertino vaistinį preparatą sofosbuvirą/ velpatasvirą 8 balais, kadangi buvo nustatyta trūkumų, užkertančių kelią tinkamam klinikinių tyrimų rezultatų interpretavimui Lietuvos kontekste. Pažymėtina, kad vienas svarbiausių kriterijų interpretuojant klinikinių tyrimų rezultatus yra nustatytų rezultatų pritaikomumas tikslinei populiacijai (angl. <i>generalisability</i>). Atliekant sveikatos technologijų vertinimą, pritaikomumas apima ne tik pacientų charakteristikų sutapimą, bet ir siūlomo kompensuoti vistinio preparato palyginimą su šiuo metu tai būklei Lietuvoje kompensuojamu gydymu, kadangi vertinamas vaistinis preparatas pretenduoja pakeisti dalį šiuo metu skiriamų vaistų. Nesant tiesioginio ar netiesioginio palyginimo, neįmanoma nustatyti, ar siūlomo kompensuoti preparato</p>

identifikuota jokių klinikinių tyrimų trūkumų, trukdančių rezultatų interpretacijai.	terapinė vertė yra prastesnė, tokia pati ar geresnė nei šiuo metu kompensuojamų vaistinių preparatų. Tarnyba, atsižvelgė į pateiktus Pareiškėjo argumentus, kad praktiškai nėra įmanoma, kad sofosbuviras / velpatasviras būtų prastesnis už dabar kompensuojamą gydymą atsižvelgiant didelį išlaikyto virusologinio atsako dažnį. Tačiau jokių duomenų, įrodančių sofosbuviro/ velpatasviro pranašumą, neprastumą ar tolygumą pateikta nebuvo. Tai vertinama kaip trūkumas, neleidžiantis tinkamai interpretuoti pateiktų klinikinių tyrimų rezultatų Lietuvos kontekste.
6. Prašymas susitikti su VVKT, siekiant išsamiau paaiškinti anksčiau išdėstytus argumentus ir aptarti rizikos pasidalinimo galimybes.	Tarnyba pažymi, kad šiuo metu susitikimai su pareiškėjais nėra organizuojami.

Išvada

Lėtinės HCV infekcijos gydymas pacientams, kurie neserga kepenų ciroze, ir pacientams, kurie serga kompensuota kepenų ciroze

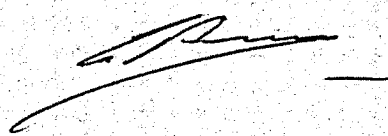
Terapinė vertė – **8 balai**: vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: yra nustatyti kritiniai klinikinių tyrimų trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai. Sofosbuviras/ velpatasviras nebuvo palygintas tiesioginiuose ir/ar netiesioginiuose tyrimuose su dabar Lietuvoje taikomu HCV infekcijos gydymu. Pranašumas prieš neaktualius palyginamuosius preparatus (t.y. placebo ir sofosbuviro/ ribavirino derinį) įrodytas tik pagal nevaliduotą pakaitinę baigtį. Validacijai reikiamų duomenų pateikta nebuvo.

Lėtinės HCV infekcijos gydymas pacientams, kurie serga dekompenсуota kepenų ciroze

Terapinė vertė – **10 balų**: pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis (išlaikytą virusologinį atsaką 12-ą savaitę po gydymo). Atsižvelgiant į tai, kad pacientams sergantiems HCV infekcija ir dekompenсуota kepenų ciroze šiuo metu Lietuvoje nėra kompensuojamas ASTRAL-4 tyrimas vertinamas kaip tinkamas rezultatų interpretacijai. Remiantis šio tyrimo duomenimis, skiriant sofosbuvirą/ velpatasvirą kartu su ribavirinu 12 savaičių išlaikyto virusologinio atsako dažnis buvo 94%. Trūksta duomenų netiesioginės baigties validavimui.

Tarnyba atkreipia Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos dėmesį, kad šiuo metų kompensuojamųjų vaistų sąrašė yra du hepatitui C gydyti vaistai, kurie yra nebevertojami Europoje – bocepreviras ir telapreviras.

Viršininkas



Gytis Andrulionis