

**Originalas nebus siunčiamas**



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

2019-09-03

Nr. 1.18/2019-  
2 HCA

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

Kopija: Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill, Cork, T45 DP77, Airija  
El. paštas: WRRegulatoryTeam@gilead.com

I 2018-05-03 Nr.(1.2.10.3-  
25)10-3025

**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

EPCLUSA (sofosbuviras/velpatasviras) 400 mg /100 mg plėvele dengtos tabletės.

Dozavimas

1 tabletė (400 mg /100 mg) vieną kartą per parą. Žemiau lentelėje pateikiamas rekomenduojamas gydymas ir trukmė visiems hepatito C viruso (HCV) genotipams:

Pacientų populiacija <sup>a</sup>	Gydymas ir trukmė
Pacientai, kurie neserga kepenų ciroze, ir pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze	Epclusa 12 savaičių  Galima apvarstyti galimybę papildomai skirti ribaviriną 3 genotipo infekcija infekuotiems pacientams, sergantiems kompensuota ciroze.
Pacientai, kurie serga dekompensuota kepenų ciroze	Epclusa + ribavirinas 12 savaičių

a. Įeina žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) koinfekuoti pacientai ir pacientai, kuriems HCV pasikartojo po kepenų transplantacijos.

Veikimo mechanizmas

Sofosbuviras yra visų genotipų HCV NS5B nuo RNR priklausomos RNR polimerazės, atsakingos už viruso replikaciją, inhibitorius. Sofosbuviras yra nukleotidų provaistas, ląstelės viduje metabolizuojamas į farmakologiškai aktyvų uridino analogą trifosfatą (GS-461203), kuris NS5B polimerazės gali būti įtraukiamas į HCV RNR ir veikia kaip grandinės terminatorius.

Velpatasviras yra HCV inhibitorius, veikiantis HCV NS5A baltymą, atsakingą už RNR replikaciją ir HCV virionų sankaupą. In vitro atsparumo atrankos ir kryžminio atsparumo tyrimai rodo, kad velpatasviras savo veikimo mechanizmu veikia NS5A.

**1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos**

Skirtas suaugusiesiems lėtinio HCV infekcijai gydyti.

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

B18.2 – Lėtinis virusinis hepatitas C

## 1.4. Siūlomi apribojimai

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.



Šiuo metu lėtiniam HCV infekcijai kompensuojama: elbasvirus/grazopreviras (specifiniam pogrupiui), dasabuviras, telapreviras, bocepreviras, biosintetinis žmogaus interferonas alfa, ombitasviras/paritopreviras/ritonaviras (specifiniam pogrupiui), peginterferonas alfa-2a/ribavirinas, peginterferonas alfa-2b/ribavirinas, ribavirinas, glecapreviras/pibrentasviras (specifiniam pogrupiui).

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. **ASTRAL-1.** Feld JJ, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2599-607.

2. **ASTRAL-2, ASTRAL-3.** Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2608-17.

3. **ASTRAL-4.** Curry MP, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2618-28.

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**		
ASTRAL-1	1		0	1		0	1	3
ASTRAL-2	1		0	0		0	1	2
ASTRAL-3	1		0	0		0	1	2
ASTRAL-4	1		0	0		0	1	2

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

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

## ASTRAL-1

Tai daugiacentris, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas sofosbuviro/velpatasviro 400 mg / 100 mg fiksuotų dozių derinio (sofosbuviro/velpatasviro grupė) ir placebo veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems

1, 2, 4 ar 6 genotipo HCV infekcija. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 5:1 į sofosbuviro/velpatasviro ir placebo grupes. Vaistai buvo skiriami 1 kartą per dieną, gydymą tęsiant 12 savaičių. Randomizacija buvo stratifikuota pagal genotipą (1, 2, 4, 6 ar nenustatytas) ir kepenų diagnozę (yra/nėra). Dėl mažo 5 genotipo pasireiškimo dažnio, šiuo HCV virusu infekuoti pacientai buvo įtraukti į sofosbuviro/velpatasviro grupę be randomizacijos.

Įtraukimo kriterijai:

1.  $\geq 18$  m.
2. Lėtinė HCV 1, 2, 4, 5 ar 6 genotipo infekcija

Neįtraukimo kriterijai:

1. Ankstesnis lėtinės HCV infekcijos gydymas nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių
2. Ankstesnis gydymas bet koku nukleotidu analogu HCV NS5B ar NS5A inhibitoriumi
3. Kepenų funkcijos dekomensacija anamnezėje
4. Hepatoceliulinė karcinoma anamnezėje

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išlaikyto virusologinio atsako dažnis, kuris buvo apibrėžtas kaip HCV RNR kopijų skaičius  $<15$  IU/ml 12 savaičių po tyrimo pabaigos, vertinant visus pacientus, kurie gavo bent vieną sofosbuviro/velpatasviro ar placebo dozę.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo nepageidaujamų reiškinių ir tyrimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. Į sofosbuviro/velpatasviro grupę įtraukta 624 pacientai, o į placebo 116. Tiriamųjų pradinės charakteristikos tarp grupių buvo panašios (1 lentelė). Sofosbuviro/velpatsviro grupėje 34% pacientų nustatytas 1a genotipo HCV, 19% - 1b, 17% - 2, 19% - 4, 6% - 5, 7% - 6 genotipo HCV. Dauguma pacientų (79%) buvo baltieji ir 60% vyrų. 19% buvo diagnozuota kepenų cirozė.

Lentelė 1. Pradinės tiriamųjų charakteristikos ASTRAL-1 klinikiniame tyrime

Characteristic	Placebo (N= 116)	Sofosbuvir-Velpatasvir (N= 624)
Mean age (range) — yr	53 (25–74)	54 (18–82)
Male sex — no. (%)	68 (59)	374 (60)
Mean body-mass index (range)†	26 (18–40)	27 (17–57)
Race — no. (%)‡		
White	90 (78)	493 (79)
Black	11 (9)	52 (8)
Asian	11 (9)	62 (10)
Other	4 (3)	14 (2)
Missing data	0	3 (<1)
Region — no. (%)		
North America	52 (45)	289 (46)
Europe	60 (52)	316 (51)
Hong Kong	4 (3)	19 (3)
HCV genotype		
1a	46 (40)	210 (34)
1b	19 (16)	118 (19)
2	21 (18)	104 (17)
4	22 (19)	116 (19)
5§	0	35 (6)
6	8 (7)	41 (7)
HCV RNA		
Mean — log <sub>10</sub> IU/ml	6.3±0.58	6.3±0.66
≥800,000 IU/ml — no. (%)	87 (75)	461 (74)
IL28B genotype — no. (%)		
CC	36 (31)	186 (30)
CT	53 (46)	339 (54)
TT	26 (22)	94 (15)
Missing data	1 (1)	5 (1)
Compensated cirrhosis — no. (%)¶	21 (18)	121 (19)
Previous HCV treatment — no./total no. (%)		
No	83/116 (72)	423/624 (68)
Yes	33/116 (28)	201/624 (32)
Protease inhibitor, peginterferon, and ribavirin	6/33 (18)	56/201 (28)
Peginterferon and ribavirin	24/33 (73)	122/201 (61)
Nonpegylated interferon with or without ribavirin	3/33 (9)	23/201 (11)

**Rezultatai.** Išlaikyto virusologinio atsako dažnis sofosbuviro/ velpatasviro grupėje buvo **99%** (95% PI 98 - >99%), o placebo grupėje **nė vienam** iš 116 pacientų nebuvo nustatytas išlaikytas virusologinis atsakas. Išlaikyto virusologinio atsako dažnis sofosbuviro/velpatasviro grupėje buvo panašus nepriklausomai nuo HCV genotipo:

- 1a – 98% (95% PI 95 - >99%);
- 1b – 99% (95% PI 95 - 100%);
- 2 – 100% (95% PI 97 - 100%);
- 4 – 100% (95% PI 97 - 100%);
- 5 – 97% (95% PI 85 - >99%);
- 6 – 100% (95% PI 91 - 100%).

Iš 121 paciento, kuriems buvo nustatyta kepenų cirozė, sofosbuviro/velpatasviro grupėje 99% (95% PI 95 - >99%) pasiektas išlaikytas virusologinis atsakas. 2 lentelėje pateikiami atsako į gydymą rezultatai sofosbuviro/ velpatasviro grupėje gydymo metu ir po jo.

Lentelė 2. Atsakas į gydymą įvairiais tyrimo laikotarpiais\*

Response	Sofosbuvir–Velpatasvir (N = 624)
HCV RNA <15 IU/ml	
During treatment period — no. (%)	
At wk 2	355 (57)
At wk 4	564 (90)
At 12 wk after treatment period — no./total no. (%)	
Any genotype	618/624 (99)
1a	206/210 (98)
1b	117/118 (99)
2	104/104 (100)
4	116/116 (100)
5	34/35 (97)
6	41/41 (100)
Virologic failure — no. (%)	
During treatment	0
After treatment	2 (<1)
Other reason for classification as failure — no. (%)	
Loss to follow-up	2 (<1)
Withdrawal of consent	1 (<1)
Death	1 (<1)

\* Nė vienam iš placebo grupėje buvusių pacientų jokių laikotarpiu nebuvo pasiektas išlaikytas virusologinis atsakas.

#### ASTRAL-2, -3 (abiejų tyrimo rezultatai publikuojami viename straipsnyje)

Tai randomizuoti daugiacentriai atviri III fazės klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo vertintas sofosbuviro/ velpatasviro fiksuotų dozių derinio veiksmingumas ir saugumas lyginant su sofosbuviro/ ribavirino deriniu.

Į ASTRAL-2 klinikinį tyrimą įtraukti 266 2 genotipo HCV infekcija sergantys pacientai, kurie santykiu 1:1 buvo randomizuoti į sofosbuviro/ velpatasviro 400 mg /100 mg, skiriamo 1 kartą per dieną, fiksuotos dozės derinio grupę (134 pacientai) ir sofosbuviro 400 mg (skiriamo 1 kartą per dieną) / ribavirino grupę (132 pacientai). Ribavirinas buvo skiriamas du kartus per dieną pagal kūno svorį: <75 kg - 1000 mg parai, ≥ 75 kg 1200 mg parai. Gydymas buvo tęsiamas 12 savaičių.

Į ASTRAL-3 klinikinį tyrimą įtraukti 552 3 genotipo HCV infekcija sergantys pacientai, kurie santykiu 1:1 buvo randomizuoti į sofosbuviro/ velpatasviro 400 mg /100 mg, skiriamo 1 kartą per dieną, fiksuotos dozės derinio grupę (277 pacientai) ir sofosbuviro 400 mg (skiriamo 1 kartą per dieną) / ribavirino grupę (275 pacientai). Ribavirinas buvo skiriamas du kartus per dieną pagal kūno svorį: <75 kg - 1000 mg parai, ≥ 75 kg 1200 mg parai. Gydymas sofosbuviro/ velpatasviro buvo tęsiamas 12 savaičių, o sofosbuviro/ ribavirinu – 24 savaites.

#### Įtraukimo kriterijai:

1. ≥18 m.
2. HCV infekcijos trukmė ≥ 6 mėn.
3. 2 genotipo HCV (ASTRAL-2)

## 4. 3 genotipo HCV (ASTRAL-3)

Neįtraukimo kriterijai:

1. Ankstesnis lėtinės HCV infekcijos gydymas nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių
2. Kepenų funkcijos dekomensacija (ascitas, encefalopatija, kraujavimas iš varikozijų)

Pagrindinė vertinamoji baigtis abiejuose tyrimuose buvo išlaikytas virusologinis atsakas, apibrėžtas kaip HCV RNR kopijų skaičius <15 IU/ml 12 savaičių po tyrimo pabaigos.

Antrinės vertinamosios baigtys: nėra

Statistinė analizė. Abiejuose tyrimuose veiksmingumo hipotezė buvo, kad sofosbuviro/velpatasviro derinys užtikrina ne prastesnį išlaikyto virusologinio atsako dažnį nei sofosbuviro/ribavirino derinys. Pasirinkta *non-inferiority* riba 10%. Jei pagal sluoksnį koreguoto (angl. *strata-adjusted*) skirtumo tarp grupių apatinė 95% pasikliautinojo intervalo riba būtų daugiau nei -10%, dvipusis stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas būtų naudojams sofosbuviro/velpatasviro pranašumui prieš sofosbuvirą / ribaviriną įvertinti, taikant reikšmingumo lygmenį 0,05.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. 3 lentelėje pateikiamos pradinės tiriamųjų charakteristikos abiejuose klinikiniuose tyrimuose.

Lentelė 3. Pradinės tiriamųjų charakteristikos ASTRAL-2 ir ASTRAL-3 klinikiniuose tyrimuose

Characteristic	HCV Genotype 2		HCV Genotype 3	
	Sofosbuvir–Velpatasvir for 12 Wk (N = 134)	Sofosbuvir–Ribavirin for 12 Wk (N = 132)	Sofosbuvir–Velpatasvir for 12 Wk (N = 277)	Sofosbuvir–Ribavirin for 24 Wk (N = 275)
Mean age (range) — yr	57 (26–81)	57 (23–76)	49 (21–76)	50 (19–74)
Male sex — no. (%)	86 (64)	72 (55)	170 (61)	174 (63)
Mean body-mass index (range)†	28 (17–45)	29 (19–61)	26 (17–48)	27 (17–56)
Race — no. (%)‡				
White	124 (93)	111 (84)	250 (90)	239 (87)
Black	6 (4)	12 (9)	3 (1)	1 (<1)
Asian	1 (1)	5 (4)	23 (8)	29 (11)
Other	3 (2)	4 (3)	1 (<1)	6 (2)
HCV RNA				
Mean — log <sub>10</sub> IU/ml	6.5±0.78	6.4±0.74	6.2±0.72	6.3±0.71
≥800,000 IU/ml — no. (%)	111 (83)	101 (77)	191 (69)	194 (71)
IL28B genotype — no. (%)				
CC	55 (41)	46 (35)	105 (38)	111 (40)
CT	61 (46)	64 (48)	148 (53)	133 (48)
TT	18 (13)	22 (17)	24 (9)	31 (11)
Compensated cirrhosis — no. (%)	19 (14)	19 (14)	80 (29)	83 (30)
Previous HCV treatment — no. (%)				
No	115 (86)	112 (85)	206 (74)	204 (74)
Yes	19 (14)	20 (15)	71 (26)	71 (26)
Response to previous HCV treatment — no./total no. (%)				
No response	3/19 (16)	3/20 (15)	20/71 (28)	24/71 (34)
Relapse or breakthrough	16/19 (84)	17/20 (85)	51/71 (72)	47/71 (66)

Rezultatai.

## ASTRAL-2

Išlaikyto virusologinio atsako dažnis 12-ąją savaitę po gydymo sofosbuviro/velpatasviro grupėje buvo **99%** (95% PI 96-100%), o sofosbuviro / ribavirino grupėje **94%** (95% PI 88-97%), pagal sluksnį koreguotas skirtumas tarp grupių 5,2% (95% PI 0,2 – 10,3),  $p=0,02$ .

#### ASTRAL-3

Išlaikyto virusologinio atsako dažnis 12-ąją savaitę po gydymo sofosbuviro/velpatasviro grupėje buvo **95%** (95% PI 92-98%), o sofosbuviro / ribavirino grupėje **80%** (95% PI 75-85%), pagal sluksnį koreguotas skirtumas tarp grupių 14,8% (95% PI 9,6 – 20,0),  $p=0,001$ .

Atsako į gydymą dažniai įvairiais tyrimo laikotarpiais abiejuose tyrimuose pavaizduotas 4 lentelėje.

**Lentelė 4. Atsakas į gydymą įvairiais tyrimo laikotarpiais**

Response	HCV Genotype 2		HCV Genotype 3	
	Sofosbuvir–Velpatasvir for 12 Wk (N=134)	Sofosbuvir–Ribavirin for 12 Wk (N=132)	Sofosbuvir–Velpatasvir for 12 Wk (N=277)	Sofosbuvir–Ribavirin for 24 Wk (N=275)
HCV RNA <15 IU/ml — no. (%)				
During treatment period				
At 2 wk	76 (57)	79 (60)	171 (62)	137 (50)
At 4 wk	120 (90)	119 (90)	253 (91)	240 (87)
After end of treatment				
At 4 wk	133 (99)	127 (96)	268 (97)	225 (82)
At 12 wk*	133 (99)	124 (94)	264 (95)	221 (80)
95% CI at 12 wk	96–100	88–97	92–98	75–85
Virologic failure — no./total no. (%)				
On-treatment failure	0	0	0	1/275 (<1)
Relapse	0	6/132 (5)	11/276 (4)	38/272 (14)

#### ASTRAL-4

Tai randomizuotas, atviras, III fazės klinikinis tyrimas vertinęs sofosbuviro/ velpatasviro veikmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems lėtine 1 – 6 genotipų HCV infekcija ir dekompenzuota kepenų ciroze (*Child-Pugh-Turcotte* (CPT) B klasė). Į tyrimą įtraukti 267 pacientai, kurie santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti į tokias grupes:

1. Sofosbuviro / velpatasviro 400 mg / 100 mg fiksuotų dozių derinio skiriamo 1 kartą per dieną gydymą tęsiant **12** savaičių (SV12);
2. Sofosbuviro / velpatasviro 400 mg / 100 mg fiksuotų dozių derinio skiriamo 1 kartą per dieną ir **ribavirino** gydymą tęsiant **12** savaičių (SVR12);
3. Sofosbuviro / velpatasviro 400 mg / 100 mg fiksuotų dozių derinio skiriamo 1 kartą per dieną gydymą tęsiant **24** savaičių (SV24);

#### Įtraukimo kriterijai:

1.  $\geq 18$  m.;
2. Bet kokio genotipo HCV infekcija ir dekompenzuota kepenų cirozė (*Child-Pugh-Turcotte* B klasė (7-9 balai)).

#### Neįtraukimo kriterijai:

1. Atlikta kepenų transplantacija;
2. Ankstesnis gydymas bet koku NS5A ar NS5B inhibitoriumi;
3. Trombocitopenija  $\leq 30000/m^3$
4. Kreatinino klirensas  $< 50$  ml/min (pagal *Cockcroft-Gault*)

Pagrindinė vertinamoji baigtis: išlaikyto virusologinio atsako dažnis, apibrėžtas kaip HCV RNR kopijų skaičius  $< 15$  IU/ml 12 savaičių po tyrimo pabaigos.

Antrinės vertinamosios baigtys: CPT balų pokytis, lyginant su pradiniu; MELD balų pokytis, lyginant su pradiniu 12 savaičių po tyrimo pabaigos.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. Tiriamųjų charakteristikos tarp grupių buvo panašios. Tarp visų į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų, 60% nustatytas 1a genotipo HCV infekcija, 18% - 1b, 4% - 2, 15% - 3, 3% - 4,  $< 1\%$  - 6, nė vienam pacientui nebuvo nustatyta 5 genotipo HCV infekcija. Pradinio CPT balo mediana buvo 8 (intervalas 5-10), pradinio MELD balo mediana buvo 10 (intervalas 6-24). Visų pacientų CPT atrankos metu atitiko B klasės kepenų cirozę, tačiau 27 (10%) gydymo pradžioje nustatyta A arba C klasės kepenų cirozė. Detalesnės pradinės tiriamųjų charakteristikos pateiktos 5 lentelėje.



Lentelė 5. Pradinės tiriamųjų charakteristikos ASTRAL-4 klinikiniame tyrime

Characteristic	Sofosbuvir-Velpatasvir for 12 wk (N=90)	Sofosbuvir-Velpatasvir plus Ribavirin for 12 wk (N=87)	Sofosbuvir-Velpatasvir for 24 wk (N=90)
Mean age (range) — yr	58 (42–73)	58 (40–71)	58 (46–72)
Male sex — no. (%)	57 (63)	66 (76)	63 (70)
Mean body-mass index (range)†	31 (17–56)	30 (20–55)	30 (18–50)
Race — no. (%)‡			
White	79 (88)	79 (91)	81 (90)
Black	6 (7)	5 (6)	6 (7)
Asian	3 (3)	0	2 (2)
Other	2 (2)	3 (3)	1 (1)
HCV genotype			
1a	50 (56)	54 (62)	55 (61)
1b	18 (20)	14 (16)	16 (18)
2	4 (4)	4 (5)	4 (4)
3	14 (16)	13 (15)	12 (13)
4	4 (4)	2 (2)	2 (2)
6	0	0	1 (1)
HCV RNA			
Mean — log <sub>10</sub> IU/ml	6.0±0.5	5.8±0.6	5.9±0.6
≥800,000 IU/ml — no. (%)	59 (66)	45 (52)	45 (50)
IL28B genotype — no. (%)			
CC	20 (22)	22 (25)	20 (22)
CT	51 (57)	46 (53)	49 (54)
TT	19 (21)	19 (22)	19 (21)
Missing data	0	0	2 (2)
CPT score — no. (%)§			
≤6	3 (3)	6 (7)	7 (8)
7	36 (40)	23 (26)	21 (23)
8	31 (34)	41 (47)	34 (38)
9	19 (21)	13 (15)	22 (24)
10	1 (1)	4 (5)	6 (7)
MELD score — no. (%)¶			
<10	36 (40)	29 (33)	26 (29)
10–15	50 (56)	54 (62)	59 (66)
≥16	4 (4)	4 (5)	5 (6)
Ascites — no. (%)			
None	16 (18)	22 (25)	15 (17)
Mild or moderate	72 (80)	61 (70)	74 (82)
Severe	2 (2)	4 (5)	1 (1)
Mean estimated glomerular filtration rate (range) — ml/min	89 (15–169)	90 (50–167)	90 (43–198)

**Rezultatai.** Išlaikyto virusologinio atsako dažnis buvo 83% (95% PI 74-90) SV12 grupėje, 94% (95% PI 87-98) SVR12 grupėje ir 86% (95% PI 77-92) SV24 grupėje.

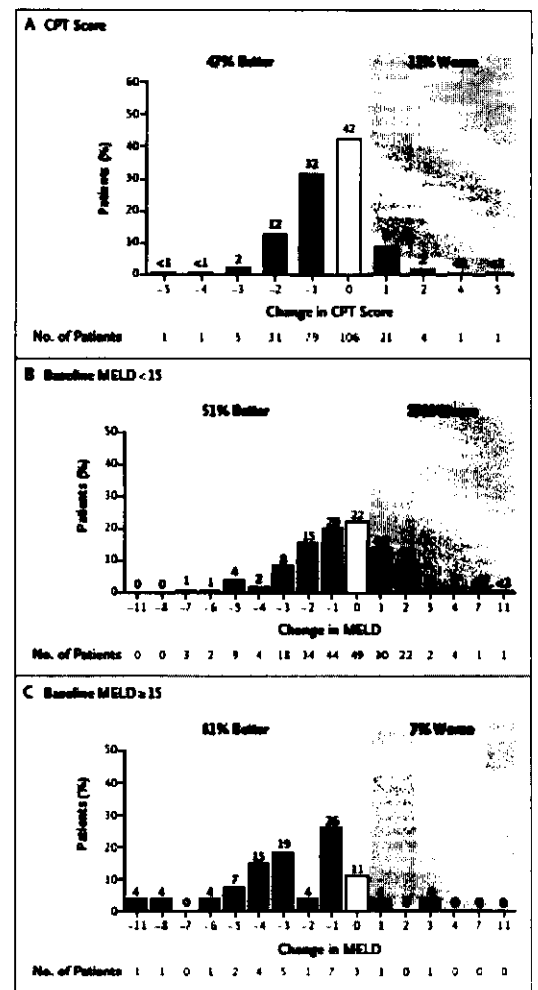
Tarp pacientų, kuriems nustatyta 1 genotipo HCV infekcija, išlaikyto atsako dažnis buvo 88% SV12 grupėje, 96% - SVR12 grupėje ir 92% SV24 grupėje. Tarp pacientų, kuriems nustatyta 3 genotipo HCV infekcija, išlaikytas virusologinis atsakas pasiektas 85% SVR12 grupėje ir po 50% SV12 ir SV24 grupėse. Visi pacientai, kuriems buvo nustatyta 2, 4 ar 6 genotipų HCV infekcija, pasiekė išlaikytą virusologinį atsaką, išskyrus vieną SV24 grupės pacientą, kuris mirė dėl kepenų nepakankamumo 28 gydymo savaitę (6 lentelė).

Lentelė 6. Atsakas į gydymą ASTRAL-4 klinikiniame tyrime

Outcome	Sofosbuvir–Velpatasvir for 12 Wk (N=90)		Sofosbuvir–Velpatasvir plus Ribavirin for 12 Wk (N=87)		Sofosbuvir–Velpatasvir for 24 Wk (N=90)	
	no./total no. (%)	95% CI	no./total no. (%)	95% CI	no./total no. (%)	95% CI
<b>Sustained virologic response</b>						
All genotypes	75/90 (83)	74–90	82/87 (94)	87–98	77/90 (86)	77–92
Genotype 1a	44/50 (88)	76–96	51/54 (94)	85–99	51/55 (93)	82–98
Genotype 1b	16/18 (89)	65–99	14/14 (100)	77–100	14/16 (88)	62–98
Genotype 2	4/4 (100)	40–100	4/4 (100)	40–100	3/4 (75)	19–99
Genotype 3	7/14 (50)	23–77	11/13 (85)	55–98	6/12 (50)	21–79
Genotype 4	4/4 (100)	40–100	2/2 (100)	16–100	2/2 (100)	16–100
Genotype 6	0	NA	0	NA	1/1 (100)	3–100
<b>Virologic failure</b>						
All genotypes	11/90 (12)		3/87 (3)		8/90 (9)	
Genotype 1a	3/50 (6)		1/54 (2)		2/55 (4)	
Genotype 1b	2/18 (11)		0		1/16 (6)	
Genotype 3	6/14 (43)		2/13 (15)		5/12 (42)	
<b>Other outcome</b>						
Death	3/90 (3)		2/87 (2)		2/90 (2)	
Loss to follow-up	1/90 (1)		0		3/90 (3)	

Iš viso 22 pacientai patyrė virusologinę nesėkmę: 11 iš 90 (12%) pacientų SV12 grupėje, 3 iš 87 (3%) pacientų SVR12 grupėje ir 8 iš 90 (9%) pacientų SV24 grupėje.

250 iš 267 gydytų pacientų tyrimo pabaigoje (12-ąją savaitę po gydymo) buvo galima įvertinti CPT ir MELD balus. Iš šių pacientų, 117 (47%) CPT balas pagerėjo lyginant su pradiniu, 106 (42%) nepakito, o 27 (11%) – pablogėjo. Iš 223 pacientų, kurių pradinis MELD balas buvo <15 ir kuriems buvo galima įvertinti MELD balą tyrimo pabaigoje, 114 (51%) pacientų MELD balas pagerėjo, 49 (22%) – nepakito, o 60 (27%) – pablogėjo. Iš 27 pacientų, kurių pradinis MELD balas buvo ≥15 ir kuriems buvo galima įvertinti MELD balą tyrimo pabaigoje, 22 (81%) pacientų MELD balas pagerėjo, 3 (11%) – nepakito, o 2 (7%) – pablogėjo. Išsamūs CPT ir MELD balų pokyčiai lyginant su pradiniais pavaizduoti grafiškai 1 paveikslėlyje.



Pav. 1. CPT ir MELD balų pokyčiai

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

ASTRAL-1

Iš 624 sofosbuviro/ velpatasviro grupės pacientų 1 (<1%) nutraukė tyrimą dėl nepageidaujamo reiškinių – nerimo priepuolio 13-ąją tyrimo dieną. Iš 116 pacientų placebo grupėje dėl nepageidaujamų reiškinių – padidėjusio aminortransferazių kiekio – tyrimą nutraukė 2 (2%) pacientai. 15 (2%) pacientų sofosbuviro/ velpatasviro grupėje patyrė sunkių nepageidaujamų reiškinių (bet nė vienas nepageidaujamas reiškinys nepasireiškė daugiau nei 1 pacientui). Sofosbuviro/ velpatasviro grupėje užfiksuota 1 mirtis (priežastis nenustatyta). Nė vienam pacientui placebo grupėje nebuvo užfiksuota sunkių nepageidaujamų reiškinių. Nepageidaujamų reiškinių dažniai pateikti 3 lentelėje.

**Lentelė 7. Nepageidaujami reiškiniai klinikiniame tyrime ASTRAL-1**

<b>Event</b>	<b>Placebo (N=116)</b>	<b>Sofosbuvir- Velpatasvir (N=624)</b>
	<i>no. of patients (%)</i>	
Discontinuation of treatment owing to an adverse event	2 (2)	1 (<1)
Serious adverse event*	0	15 (2)
Any adverse event	89 (77)	485 (78)
Common adverse events†		
Headache	33 (28)	182 (29)
Fatigue	23 (20)	126 (20)
Nasopharyngitis	12 (10)	79 (13)
Nausea	13 (11)	75 (12)
Insomnia	11 (9)	50 (8)
Diarrhea	8 (7)	48 (8)
Asthenia	9 (8)	41 (7)
Arthralgia	9 (8)	40 (6)
Cough	4 (3)	39 (6)
Back pain	11 (9)	29 (5)
Myalgia	6 (5)	25 (4)
Hematologic event		
Hemoglobin level <10 g/dl	0	2 (<1)
Lymphocyte count 350 to <500 per mm <sup>3</sup>	0	3 (<1)
Neutrophil count 500 to <750 per mm <sup>3</sup>	0	4 (1)
Platelet count 25,000 to <50,000 per mm <sup>3</sup>	0	1 (<1)

### ASTRAL-2, -3

Abiejuose tyrimuose sofosbuviro/ velpatasviro grupėse gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių (nerimo, galvos skausmo ir sunkaus dėmesio sutelkimo) nutraukė 1 pacientas. 9 iš 275 (3%) sofosbuviro/ ribavirino grupės pacientų ASTRAL-3 klinikiniame tyrime nutraukė ribavirino vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių. Sunkius nepageidaujamus reiškinius patyrė 4 pacientai ASTRAL-2 klinikiniame tyrime, įskaitant 2 pacientus sofosbuviro/ velpatasviro grupėje (pneumonija, enteritas ir pilvo skausmas) ir 2 pacientus sofosbuviro/ ribavirino grupėje (artralgija, depresija). ASTRAL-3 klinikiniame tyrime sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 6 (2%) pacientams sofosbuviro/ velpatasviro grupėje ir 15 (5%) pacientų sofosbuviro / ribavirino grupėje. vienintelis sunkus nepageidaujamas reiškinys, pasireiškęs daugiau kaip 1 pacientų tarp sofosbuvirą/

velpatasvirą vartojusių pacientų buvo depresija (pasireiškė dviems pacientams). Nepageidaujamų reiškinių dažniai ASTRAL-2, -3 klinikiniuose tyrimuose pateikti 8 lentelėje.

**Lentelė 8. Nepageidaujami reiškiniai ASTRAL-2, -3 klinikiniuose tyrimuose**

Variable	HCV Genotype 2		HCV Genotype 3	
	Sofosbuvir–Velpatasvir for 12 Wk (N= 134)	Sofosbuvir–Ribavirin for 12 Wk (N= 132)	Sofosbuvir–Velpatasvir for 12 Wk (N= 277)	Sofosbuvir–Ribavirin for 24 Wk (N= 275)
	<i>number (percent)</i>			
Patients discontinuing treatment because of adverse event	1 (1)	0	0	9 (3)
Patients with event up to 30 days after last dose				
Any adverse event	92 (69)	101 (77)	245 (88)	260 (95)
Serious adverse event	2 (1)	2 (2)	6 (2)	15 (5)
Death	2 (1)	0	0	3 (1)
Common adverse events*				
Fatigue	20 (15)	47 (36)	71 (26)	105 (38)
Headache	24 (18)	29 (22)	90 (32)	89 (32)
Nausea	14 (10)	19 (14)	46 (17)	58 (21)
Insomnia	6 (4)	18 (14)	31 (11)	74 (27)
Irritability	4 (3)	9 (7)	23 (8)	40 (15)
Pruritus	6 (4)	7 (5)	8 (3)	35 (13)
Nasopharyngitis	8 (6)	2 (2)	34 (12)	33 (12)
Cough	4 (3)	6 (5)	14 (5)	35 (13)
Dyspepsia	1 (1)	5 (4)	9 (3)	30 (11)
Selected laboratory abnormalities				
Hemoglobin concentration <10 g/dl	0	6 (5)	0	10 (4)
Lymphocyte count				
350 to <500 per mm <sup>3</sup>	0	1 (1)	2 (1)	3 (1)
<500 per mm <sup>3</sup>	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Platelet count 25,000 to <50,000 per mm <sup>3</sup>	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Total bilirubin				
>2.5 to 3.0 mg/dl	0	3 (2)	0	2 (1)
>3.0 mg/dl	0	0	0	1 (<1)

#### ASTRAL-4

9 pacientai nutraukė tyrimą dėl nepageidaujamų reiškinių: 1 iš 90 (1%) SV12 grupėje, 4 iš 87 pacientų (5%) SVR12 grupėje ir 4 iš 90 (4%) pacientų SV24 grupėje. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 19% pacientų SV12 grupėje, 16% - SVR12 grupėje ir 18% - SV24 grupėje. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo hepatinė encefalopatija ir sepsis (po 5 atvejus). Dažniausi bet kokio sunkumo nepageidaujami reiškiniai tarp visų tiriamųjų buvo nuovargis (29%), pykinimas (23%) ir galvos skausmas (22%) (9 lentelė).

Lentelė 9. Nepageidaujami reiškiniai ASTRAL-4 klinikiniame tyrime

Event	Sofosbuvir-Velpatasvir for 12 Wk (N=90)	Sofosbuvir-Velpatasvir plus Ribavirin for 12 Wk (N=87)	Sofosbuvir-Velpatasvir for 24 Wk (N=90)
	number (percent)		
Discontinuation of treatment because of adverse event	1 (1)	4 (5)	4 (4)
Death during treatment or follow up	3 (3)	3 (3)	3 (3)
Serious adverse event during treatment	17 (19)	14 (16)	16 (18)
Any adverse event during treatment	73 (81)	79 (91)	73 (81)
Common adverse events*			
Fatigue	23 (26)	34 (39)	21 (23)
Nausea	22 (24)	22 (25)	18 (20)
Headache	23 (26)	18 (21)	17 (19)
Anemia	4 (4)	27 (31)	3 (3)
Diarrhea	6 (7)	18 (21)	7 (8)
Insomnia	9 (10)	12 (14)	9 (10)
Pruritus	10 (11)	4 (5)	4 (4)
Muscle spasm	3 (3)	10 (11)	4 (4)
Dyspnea	4 (4)	9 (10)	2 (2)
Cough	2 (2)	9 (10)	0
Hematologic event			
Reduced hemoglobin level			
<10 g/dl	7 (8)	20 (23)	8 (9)
<8.5 g/dl	1 (1)	6 (7)	1 (1)
Reduced lymphocyte count			
350 to <500 per mm <sup>3</sup>	10 (11)	12 (14)	8 (9)
<350 per mm <sup>3</sup>	3 (3)	12 (14)	6 (7)
Reduced neutrophil count			
500 to <750 per mm <sup>3</sup>	2 (2)	1 (1)	2 (2)
<500 per mm <sup>3</sup>	0	1 (1)	1 (1)
Reduced platelet count			
25,000 to <50,000 per mm <sup>3</sup>	15 (17)	10 (11)	18 (20)
<25,000 per mm <sup>3</sup>	1 (1)	0	0
Reduced white-cell count			
1000 to <1500 per mm <sup>3</sup>	1 (1)	1 (1)	4 (4)
<1000 per mm <sup>3</sup>	1 (1)	1 (1)	0

## 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 placebo, 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 □

<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-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) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo 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.</p>	11 □
<p>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.</p>	12 □

#### 4. Išvada

##### Terapinė vertė balais - 8

Sofosbuviro ir velpatasviro fiksuotų dozių derinys yra skirtas suaugusiesiems lėtinei HCV infekcijai gydyti. Pareiškėjas siūlo šį derinį kompensuoti pagal registruotas indikacijas.

Pagal vertinimui pateiktą 4 klinikinių tyrimų rezultatus sofosbuviro / velpatasviro veiksmingumas vertinant pagal pakaitinę vertinamąją baigtį - pacientų dalį (%), kuriai pasiektas išlaikytas virusologinis atsakas – svyravo tarp 83 ir 99%. Tačiau 3 iš 4 pateiktų klinikinių tyrimų (ASTRAL-2, -3 ir 4) sofosbuviro / velpatasviro derinys nebuvo lygintas su palyginamuoju gydymu, atitinkančiu „Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos apraše“ pateiktą apibrėžimą. ASTRAL-1 klinikiame tyrime buvo įrodytas pranašumas tik prieš placebo, vertinant pagal pakaitinę vertinamąją baigtį. Netiesioginių tyrimų, lyginančių sofosbuviro / velpatasviro derinio veiksmingumą su Lietuvai aktualiu palyginamuoju gydymu nepateikta. Duomenų pakaitinės vertinamosios baigties – išlaikytas virusologinis atsakas – validavimui taip pat nebuvo pateikta. Atsižvelgiant į tai, Tarnyba nustato, kad sofosbuviro / velpatasviro derinio terapinė nauda yra abejotina: klinikiniais tyrimais įrodytas, pranašumas tik prieš placebo ir kitus nei Lietuvoje taikomas gydymas vaistinius preparatus. Tai vertinama kaip trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH H (Kanada) a)</p>	<p>Recommendation: The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) be reimbursed for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) infection, if the following criterion and condition are met: - Treatment should be initiated by physicians with experience in the management of patients with CHC. - Reduced price. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0486_complete_Epclusa-Oct-28-16.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0486_complete_Epclusa-Oct-28-16.pdf</a></p>
<p>SMC (Škotija) a)</p>	<p>sofosbuvir-velpatasvir (Epclusa®) is accepted for restricted use within NHS Scotland.</p>

	<p>Indication under review: treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults.</p> <p>SMC restriction: in patients with genotype 1 or 4 HCV infection.</p> <p>Sofosbuvir-velpatasvir was associated with high rates of sustained virologic suppression in adults with genotype 1 and 4 chronic HCV infection, including those with decompensated cirrhosis.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of sofosbuvir-velpatasvir. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p>SMC has issued separate advice accepting the use of sofosbuvir-velpatasvir for the treatment of patients with genotype 3 (SMC No.1195/16) and for the treatment of patients with genotypes 2, 5 and 6 chronic HCV infection and for those patients with decompensated cirrhosis, irrespective of chronic HCV genotype (SMC No. 1271/17). sofosbuvir-velpatasvir (Epclusa®) is accepted for restricted use within NHS Scotland.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sofosbuvir-velpatasvir-epclusa-resubmission-127117/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sofosbuvir-velpatasvir-epclusa-resubmission-127117/</a></p> <p>Indication under review: Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults.</p> <p>SMC restriction: in patients with</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genotype 2, 5 or 6 chronic HCV infection</li> <li>• decompensated cirrhosis, irrespective of chronic HCV genotype</li> </ul> <p>Sofosbuvir-velpatasvir was associated with high rates of sustained virologic suppression in adults with genotype 1, 2, 4, 5 and 6 chronic HCV infection, including those with decompensated cirrhosis. Sofosbuvir-velpatasvir was associated with significantly superior sustained virologic suppression compared with sofosbuvir plus ribavirin in adults with genotype 2 chronic HCV infection.</p> <p>SMC has issued separate advice accepting the use of sofosbuvir-velpatasvir for the treatment of patients with genotype 3 chronic HCV infection.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of sofosbuvir-velpatasvir. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sofosbuvir-velpatasvir-epclusa-resubmission-127117/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sofosbuvir-velpatasvir-epclusa-resubmission-127117/</a></p>
HAS (Prancūzija)	<p>Considering :</p> <p>of its significant pan-genotype virological efficacy, with a treatment duration of 12 weeks for all patients (with or without cirrhosis), in contrast to the available alternatives that most often require the addition of ribavirin and / or an extension of the duration of treatment up to 24 weeks in case of complicated cirrhosis or a history of treatment,</p>

	<p>demonstrating greater efficacy than the combination sofosbuvir + ribavirin (reference comparator for genotype 2, but not optimal for genotype 3), its satisfactory safety, resistance and drug interaction profile, but no comparison with other combinations of sofosbuvir + NS5A inhibitor available, such as the fixed combination sofosbuvir / ledipasvir (HARVONI) which sometimes allows a shorter duration of treatment (8 weeks in naïve patients without cirrhosis and infected with genotype 1 and 4 HCV with low viral load) or the combination sofosbuvir + daclatasvir (reference comparator for genotype 3), the Commission considers that the EPCLUSA proprietary medicinal product, together with the other direct-acting antivirals available (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), improves the medical service rendered minor (ASMR IV) in the management of adult patients infected with HCV genotypes 1 to 6.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2724396/fr/epclusa-sofosbuvir/velpatasvir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2724396/fr/epclusa-sofosbuvir/velpatasvir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe</a></p>				
NICE (Jungti nè Karalys tè)	<b>HCV genotype</b>	<b>Liver disease stage</b>	<b>Treatment</b>	<b>Recommendation</b>	<b>acc</b>
				<b>Untreated</b>	
	1	With or without compensated cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir	Recommended	
	2	Without cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir	Recommended only for who cannot tolerate int it is not suitable for the	
		Compensated cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir	Recommended	
	3	Without cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir	Recommended	
		Compensated cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir (with or without ribavirin)	Recommended	
	4	With or without compensated cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir	Recommended	
	5	With or without compensated cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir	Recommended	
6	With or without compensated cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir	Recommended		



	1-6	Decompensated cirrhosis	Sofosbuvir-velpatasvir (with ribavirin)	Recommended																																	
	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta430/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta430/chapter/1-Recommendations</a>																																				
TLV (Švedija)	Vertinimas nerastas. <a href="https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=epclusa&amp;startAtHit=60">https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=epclusa&amp;startAtHit=60</a>																																				
iQwig (Vokietija)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Subindication</th> <th>Appropriate comparator therapy<sup>a</sup></th> <th>Extent and probability of added benefit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with CHC genotype 1 without cirrhosis</td> <td>Ledipasvir/sofosbuvir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir (if applicable, plus ribavirin)</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 1 with compensated cirrhosis</td> <td>Ledipasvir/sofosbuvir</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 2 without cirrhosis or with compensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir plus ribavirin</td> <td>Hint of considerable added benefit<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 3 without cirrhosis or with compensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir plus ribavirin</td> <td>Hint of non-quantifiable added benefit<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 4 without cirrhosis</td> <td>Ledipasvir/sofosbuvir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus ribavirin</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 4 with compensated cirrhosis</td> <td>Ledipasvir/sofosbuvir</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 5 without cirrhosis or with compensated cirrhosis</td> <td>Peginterferon alfa and ribavirin</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 6 without cirrhosis or with compensated cirrhosis</td> <td>Peginterferon alfa and ribavirin</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 1 with decompensated cirrhosis</td> <td>Ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>Patients with CHC genotype 2-6 with decompensated cirrhosis</td> <td>Best supportive care</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Presentation of the respective ACT specified by the G-BA. b: The added benefit is not proven for patients with HIV coinfection because the company presented no relevant data for these patients. ACT: appropriate comparator therapy; BSC: best supportive care; CHC: chronic hepatitis C; G-BA: Federal Joint Committee; HIV: human immunodeficiency virus</p> <p><a href="https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-48-sofosbuvir-velpatasvir-chronic-hepatitis-c-benefit-assessment-according-to-35a-sgb-v.7604.html">https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-48-sofosbuvir-velpatasvir-chronic-hepatitis-c-benefit-assessment-according-to-35a-sgb-v.7604.html</a></p>				Subindication	Appropriate comparator therapy <sup>a</sup>	Extent and probability of added benefit	Patients with CHC genotype 1 without cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir (if applicable, plus ribavirin)	Added benefit not proven	Patients with CHC genotype 1 with compensated cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir	Added benefit not proven	Patients with CHC genotype 2 without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir plus ribavirin	Hint of considerable added benefit <sup>b</sup>	Patients with CHC genotype 3 without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir plus ribavirin	Hint of non-quantifiable added benefit <sup>b</sup>	Patients with CHC genotype 4 without cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus ribavirin	Added benefit not proven	Patients with CHC genotype 4 with compensated cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir	Added benefit not proven	Patients with CHC genotype 5 without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Peginterferon alfa and ribavirin	Added benefit not proven	Patients with CHC genotype 6 without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Peginterferon alfa and ribavirin	Added benefit not proven	Patients with CHC genotype 1 with decompensated cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin	Added benefit not proven	Patients with CHC genotype 2-6 with decompensated cirrhosis	Best supportive care	Added benefit not proven
Subindication	Appropriate comparator therapy <sup>a</sup>	Extent and probability of added benefit																																			
Patients with CHC genotype 1 without cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir (if applicable, plus ribavirin)	Added benefit not proven																																			
Patients with CHC genotype 1 with compensated cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir	Added benefit not proven																																			
Patients with CHC genotype 2 without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir plus ribavirin	Hint of considerable added benefit <sup>b</sup>																																			
Patients with CHC genotype 3 without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Sofosbuvir plus ribavirin	Hint of non-quantifiable added benefit <sup>b</sup>																																			
Patients with CHC genotype 4 without cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus ribavirin	Added benefit not proven																																			
Patients with CHC genotype 4 with compensated cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir	Added benefit not proven																																			
Patients with CHC genotype 5 without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Peginterferon alfa and ribavirin	Added benefit not proven																																			
Patients with CHC genotype 6 without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Peginterferon alfa and ribavirin	Added benefit not proven																																			
Patients with CHC genotype 1 with decompensated cirrhosis	Ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin	Added benefit not proven																																			
Patients with CHC genotype 2-6 with decompensated cirrhosis	Best supportive care	Added benefit not proven																																			

Viršininko pavaduotojas,  
laikinaiai vykdomasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas