

Forma patvirtinta
 Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2021 m. lapkričio 12 d. įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
 (Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2022 m. d. įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
 SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
 PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
 Sofosbuviras/Velpatasviras/Voksilapreviras**

STV-111

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Gilead Sciences Ireland UC
1.2	Registracijos data	2017 m. liepos 26 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Vosevi skirtas 12 metų ir vyresniems bei ne mažiau nei 30 kg sveriantiems pacientams lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti. TLK-10-AM: B18.2
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Vosevi skiriamas tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP) gydytiems pacientams.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> • tiesioginiame palyginime – placebas; • netiesioginiame palyginime – placebas. 	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas

	<input type="checkbox"/> Netinkamas
--	-------------------------------------

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada																																																		
<p>Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2017 m. sausio 25 d.</p>	<p>Epclusa rekomenduojamas kaip vienas iš vaistų skirtų gydyti lėtinį hepatitą C suaugusiems pacientams pagal žemiau pateiktą schemą:</p> <table border="1" data-bbox="906 667 1551 1550"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HCV genotype</th> <th rowspan="2">Liver disease stage</th> <th rowspan="2">Treatment</th> <th colspan="2">Recommendation according to treatment history</th> </tr> <tr> <th>Untreated</th> <th>Treated</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>With or without compensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir</td> <td colspan="2">Recommended</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2</td> <td>Without cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir</td> <td>Recommended only for people who cannot tolerate interferon or it is not suitable for them</td> <td>Recommended</td> </tr> <tr> <td>Compensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir</td> <td colspan="2">Recommended</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3</td> <td>Without cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir</td> <td colspan="2">Recommended</td> </tr> <tr> <td>Compensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir (with or without ribavirin)</td> <td colspan="2">Recommended</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>With or without compensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir</td> <td colspan="2">Recommended</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>With or without compensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir</td> <td colspan="2">Recommended</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>With or without compensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir</td> <td colspan="2">Recommended</td> </tr> <tr> <td>1–6</td> <td>Decompensated cirrhosis</td> <td>Sofosbuvir–velpatasvir (with ribavirin)</td> <td colspan="2">Recommended</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviation: HCV, hepatitis C virus. Treated – the person's hepatitis C has not adequately responded to interferon-based treatment.</p>		HCV genotype	Liver disease stage	Treatment	Recommendation according to treatment history		Untreated	Treated	1	With or without compensated cirrhosis	Sofosbuvir–velpatasvir	Recommended		2	Without cirrhosis	Sofosbuvir–velpatasvir	Recommended only for people who cannot tolerate interferon or it is not suitable for them	Recommended	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	
HCV genotype	Liver disease stage	Treatment	Recommendation according to treatment history																																																		
			Untreated	Treated																																																	
1	With or without compensated cirrhosis	Sofosbuvir–velpatasvir	Recommended																																																		
2	Without cirrhosis	Sofosbuvir–velpatasvir	Recommended only for people who cannot tolerate interferon or it is not suitable for them	Recommended																																																	
	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																																																		
<p>Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2016 m. spalio 26 d.</p>	<p>Epclusa rekomenduojamas gydyti lėtinį hepatitą C pacientams, jei atitinka kriterijų – gydymas turėtų būti pradėtas gydytojų su lėtiniu hepatitu C sergančiųjų gydymo patirtimi.</p>																																																			
<p>Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2017 m. spalio 19 d.</p>	<p>Epclusa rekomenduojamas gydyti lėtinį hepatitą C suaugusiems pacientams. Rekomendacija apima visus genotipus (1, 2, 3, 4, 5 ir 6).</p>																																																			

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Virusinis hepatitas C (toliau – VHC) – tai hepatito C viruso sukeltas kepenų uždegimas. VHC – užkrečiamoji (infekcinė) liga. Šios ligos sukėlėjas – hepatito C virusas pažeidžia kepenis, sukeldamas uždegimą, kuris gali progresuoti į kepenų cirozę ir pirminį kepenų vėžį. TLK-AM kodas: B18.2. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, kasmet nustatoma 3 – 4 milijonai naujų VHC susirgimo atvejų. 22-85 proc. žmonių, užsikrėtusių hepatito C virusu, susergera lėtiniu VHC (jei liga trunka ilgiau kaip 6 mėnesius). Po 20 metų nuo užsikrėtimo, 20 proc. sergančiųjų išsivysto kepenų cirozė. 1 – 4 proc. užsikrėtusiųjų arba sirgusiųjų kasmet diagnozuojamas kepenų vėžys. Lietuvoje tikslų duomenų apie lėtinį VHC nėra, tačiau Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro (angl. European Centre for Disease Prevention and Control; ECDC) skelbti ūmių hepatito C viruso infekcijų duomenys rodo, kad 2019 metais 21 (0,8 asmenys 100000 gyventojų) susirgo ūmiu VHC, remiantis tuo tikėtina sergamumas lėtiniu VHC Lietuvoje galėtų sudaryti 77 asmenis arba 2,9 atv. 100000 gyventojų. Ligotumas lėtiniu VHC VLK duomenimis sudaro apie 1400 asmenų (remiantis 2019 ir 2020 metais gydytų pacientų vidurkiu).

Hepatito C virusas yra klasifikuojamas į 6 pagrindinius genotipus (sunumeruoti nuo 1 iki 6) ir virš 80 potipių. Lietuvoje labiausiai paplitę 1b (52 proc.), 3 (22 proc.), 1a (11 proc.) ir 2 (5 proc.) genotipai.

Gydymo tikslas yra išgydyti VHC infekciją, siekiant užkirsti kelią su VHC susijusių kepenų ir ekstrahepatinių ligų komplikacijoms (pvz., cirozei, vėžiui) ir užkirsti kelią tolesniam VHC perdavimui. VHC terapijos tikslas yra stabilus virusologinis atsakas (SVR), kuris apibrėžiamas kaip hepatito C viruso RNR neaptikimas serume ar plazmoje praėjus 12 savaičių (SVR12) arba 24 savaitėms (SVR24) po gydymo pabaigos. Tiek SVR12, tiek SVR24 Europos ir JAV reguliavimo institucijos priėmė kaip galutinius rodiklius, atsižvelgiant į tai, kad jų suderinamumas yra >99 proc.

Europos kepenų tyrimo asociacijos (angl. „European Association for the Study of the Liver“, EASL) gairėse rekomenduojama gydyti tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais (angl. „direct-acting antiviral“, DAA). DAA yra labai veiksmingi ir gali išgydyti daugumą asmenų, sergančių VHC. Gydymo trukmė paprastai svyruoja nuo 8 iki 24 savaičių, priklausomai nuo genotipo, cirozės būklės ir ankstesnio gydymo poveikio. Rekomenduojami pangenotipiniai DAA yra sofosbuviras/velpatasviras, glecapreviras/pibrentasviras arba sofosbuviras/velpatasviras/voksilapreviras. Grazoprevirą/elbasvirą rekomenduojama vartoti tik pacientams, turintiems 1b genotipą.

Šios paraiškos skyrimo sąlyga – anksčiau gydyti pacientai, kuriems gydymas TVAVP nebuvo veiksmingas. 2020 m. EASL gairės nurodo, kad pacientai, kuriems gydymas TVAVP nebuvo veiksmingas, ir kuriems nėra nustatyta, ar nustatyta kompensuota kepenų cirozė, turi gauti fiksuotą dozę Sofosbuviro/Velpatasviro/Voxilapreviro derinio 12 sav. Esant pakartotinei reinfekcijai, galima skirti ilgesnį Sofosbuviro/velpatasviro/ voksilapreviro derinio kursą, bei pridėti Rivabiriną.

Sofosbuviras/Velpatasviras/Voksilapreviras (Vosevi) yra pangenotipinis, vienos tabletės, Sofosbuviro pagrindu sukurtas antivirusinis derinys, skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C be cirozės arba su kompensuota ciroze (Child-Pugh A), gydyti, kuriems nustatyta 1-6 HCV genotipų infekcija ir anksčiau buvo gydyti antivirusiniu deriniu, kuriame yra NS5A inhibitorių, arba kurie užsikrėtę 1a arba 3 HCV genotipo infekcija ir anksčiau buvo gydyti antivirusiniu deriniu, kuriame yra Sofosbuviro be NS5A inhibitorių.

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. Atliekant biocheminius tyrimus, GS-461203 slopino HCV 1b, 2a, 3a ir 4a genotipų rekombinantinės NS5B polimerazės aktyvumą. GS-461203 nėra nei žmogaus DNR ar RNR polimerazių inhibitorius, nei mitochondrijų RNR polimerazės inhibitorius. Voksilapreviras yra pan-genotipinis HCV NS3/4A proteazės inhibitorius. Voksilapreviras veikia kaip nekovalentinis, atvirkštinis NS3/4A proteazės

inhibitorius. Velpatasviras yra HCV inhibitorius, veikiantis HCV NS5A baltymą, atsakingą už RNR replikaciją ir HCV virionų sankaupą.

Lėtinis VHC Lietuvoje gydomas remiantis 2012 m. spalio 24 d. įsakymu Nr. V-960 „Lėtinio virusinio hepatito C diagnostikos ir ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašu“. Nepaisant šiuo metu galiojančio tvarkos aprašo, kompensuojamų vaistų sąrašė yra daugiau vaistų, kurie tvarkos apraše nėra minėti: Elbasviras/Grazopreviras, Glecapreviras/ Pibrentasviras, kurie yra skirti lėtinio VHC gydymui. Remiantis VLK statistika, 2020 m. buvo naudojami tik du iš šių gydymo būdų: „Maviret“ (glecapreviras / pibrentasviras) ir „Zepatier“ (elbasviras / grazopreviras).

Svarbu paminėti, kad Lietuvoje šiuo metu vaistų, kurie būtų skirti pakartotiniam gydymui, kai gydymas TVAVP nebuvo efektyvus, nėra.

Pergydymo galimybės, nepasiekus virusologinio atsako skiriant įprastą pangenotipinį antivirusinių vaistų derinį Glecapreviro/Pibrentasviro ar skiriant ne pangenotipinį Elbasviro/Grazopreviro antivirusinių vaistų derinį lėtinio VHC gydymui Lietuvoje šiuo metu nėra. Lietuvos infektologų draugija savo rašte nurodo, kad šiuo metu Lietuvoje pakartotiniam gydymui yra taikomas neefektyvus gydymo pangenotipiniu antivirusinių vaistų Glecapreviro/Pibrentasviro deriniu kurso kartojimas kartu skiriant Sofosbuvirą, kuris yra nekompensuojamas.

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (116-119 pp.) šiuo atveju tinkamas palyginamasis vaistinis preparatas – placebo.

Tiesioginis palyginimas

POLARIS-1 – atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, daugiacentrinis III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo NS5A inhibitorių anksčiau vartoję pacientai, 1-6 genotipo, sergantys arba nesergantys kepenų ciroze.

POLARIS-1 viso įtraukė 520 pacientus, tačiau atmetus pacientus, kuriems gydymas nebuvo taikomas dėl įtraukimo kriterijų, galutinę tyrimo populiaciją sudarė 415 pacientų. Iš jų, 300 asmenų, sergančių 1 genotipo lėtinio VHC, buvo atsitiktinai (santykiu 1:1) suskirstyti į grupes: a. Sofosbuviro/Velpatasviro/Voksilapreviro derinys (SOF/VEL/VOX) arba b. placebo. Randomizacija buvo stratifikuota pagal kepenų cirozės stadiją. Papildomi 115 tiriamųjų, kurių hepatito C viruso genotipas buvo 2, 3, 4, 5 ir 6, gavo SOF/VEL/VOX. POLARIS-1 efektyvumui vertinti pasirinko tik 1 genotipo pacientus, t.y. tik šio genotipo pacientai buvo lyginami su placebo. Kitų genotipų pacientai buvo priskirti SOF/VEL/VOX grupei ir kontrolinės grupės nebuvo. Lietuvoje 1 genotipas nustatomas 63 proc. sergančiųjų lėtinio hepatitu C, likusiai daliai yra nustatomas kitas lėtinio hepatito C viruso genotipas.

Pacientų, dalyvavusių tyrime, populiacija (angl. intention to treat, ITT) neatitinka Pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas Lietuvoje. POLARIS-1 tyrime tik dalis 1 genotipo pacientų buvo gavę gydymą NS5A inhibitoriumi, t.y. tik dalis pacientų gavo gydymą, kuris iš dalies atitinka įprastą klinikinę praktiką Lietuvoje, tačiau rezultatai nenurodo, kiek tiksliai pacientų gavo šiuo metu Lietuvoje skiriamą gydymą vaistų deriniu: HCV inhibitoriaus, veikiančio HCV NS5A baltymą, bei HCV NS3/4A proteazės inhibitoriaus.

Tyrimo pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo stabilus virusinis atsakas (SVR12), kuris buvo apibrėžiamas taip: HCV RNR vertė yra mažesnė nei mažiausia kiekybinio nustatymo riba (angl. lower limit of quantification, LLOQ) praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos. Antrinės vertinamosios baigtys buvo: asmenų, kurių HCV RNR mažiau LLOQ, dalis 4 ir 24 savaites po gydymo pabaigimo (SVR4 ir SVR24); HCV RNR lygio pokytis nuo pradinio lygio 1-ąją dieną; tiriamųjų, kuriems nustatytas virusologinis nepakankamumas, dalis.

POLARIS-1 tyrimo pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo SVR12 (t.y. HCV RNR mažiau nei LLOQ praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigimo). SVR12 rodmenų analizė rodo, kad tarp pacientų, kurie anksčiau buvo gydomi NS5A inhibitorių turinčiu deriniu, bendras ilgalaikio virusologinio atsako dažnis SOF/VEL/VOX grupėje buvo 96 proc. (95

proc. pasikliautinis intervalas [PI], 93–98 proc.). Lietuvai aktualių genotipų atvejai: Genotipas 1b – 100 proc.; Genotipas 3 – 95 proc.; Genotipas 1a – 96 proc.; Genotipas 2 – 100 proc.

Kitos vertinamosios baigtys buvo:

1. Stabilus virusinis atsakas 4 ir 24 savaites po gydymo pabaigimo (SVR4 ir SVR24).

Ilgalaikio virusologinio atsako dažnis buvo 96 % (95 % PI, 90–99) tarp pacientų, sergančių 1a genotipo HCV infekcija, 100 % (95 % PI, 92–100) tarp pacientų, sergančių 1b genotipo infekcija, 100 % (95 % PI), 48–100) tarp sergančiųjų 2 genotipo infekcija, 95 % (95 % PI, 87–99) tarp sergančiųjų 3 genotipu, 91 % (95 % PI, 71–99) tarp 4 genotipo infekcija ir 100 % (95 % PI, 54–100) tarp sergančiųjų 6 genotipo infekcija. Vieno paciento, sergančio 5 genotipo HCV infekcija, virusologinis atsakas buvo ilgalaikis. Ilgalaikio virusologinio atsako dažnis buvo 99 % (95 % PI, 95–100) tarp pacientų, kurie nesirgo ciroze, ir 93 % (95 % PI, 87–97) tarp ciroze sergančių pacientų. Iš 56 pacientų, sergančių 3 genotipo infekcija ir ciroze, 52 pacientams buvo pasiektas ilgalaikis virusologinis atsakas (93 %; 95 % PI, 83–98).

2. HCV RNR lygio pokytis nuo pradinio lygio 1-ąją dieną:

Tyrimo metu dinamikoje buvo registruojamas HCV RNR. Pacientams, kurie gavo SOF/VEL/VOX derinį, HCV RNR buvo mažėjantis (12 sav. pokyčio vidurkis buvo $-5,1 \pm 0,69$), tuo metu placebo grupėje reikšmingo pokyčio palyginus su placebo nebuvo (12 sav. pokyčio vidurkis buvo $0,03 \pm 0,43$).

3. Tiriamųjų, kuriems nustatytas virusologinis nepakankamumas, dalis.

Iš 263 pacientų, vartojusių SOF/VEL/VOX derinį, 10 pacientams nepastebėtas ilgalaikis virusologinis atsakas. Iš šių 10-ies pacientų 7-iems pasireiškė virusologinis nepakankamumas (2 infekuoti 1 genotipo, 4 infekuoti 3 genotipo ir 1 infekuotas 4 genotipo virusu): 1 (<1 %) virusologinis „rikošetas“ pasireiškė gydymo metu (tuo atveju farmakokinetiniai duomenys parodė, kad nebuvo laikomasi gydymo reikalavimų), o 6 (2 %) pasireiškė virusologinis atkrytis pasibaigus gydymui.

Netiesioginis palyginimas

Buvo atlikta sisteminė tyrimų, vertinančių veiksmingumą, saugumą ir toleravimo rezultatus, susijusių su farmakologinėmis intervencijomis gydant hepatito C virusu sergančius pacientus, apžvalga. Paieškos terminai buvo apibrėžti atsižvelgiant į ligos sritį, populiaciją (pvz., suaugę hepatito C virusu sergantys pacientai), dominančius rezultatus (pvz., nepageidaujamus reiškinius ir SVR) ir atitinkamus publikacijų tipus (pvz., randomizuoti klinikiniai tyrimai). Paieškos buvo atliktos naudojant šias elektronines duomenų bazines: PubMed, EMBASE (Ovid) ir CRD (Peržiūros ir sklaidos centro) duomenų bazines – t.y. DARE (efektų apžvalgų santraukų duomenų bazė).

Dėl pacientų populiacijos skirtumų POLARIS tyrimuose ir paskelbtoje literatūroje, rezultatai buvo suskirstyti pagal anksčiau negydytą / anksčiau gydytą arba anksčiau negydytą TVAVP/gydytą TVAVP. Skirtumas tarp anksčiau negydytų ir anksčiau negydytų TVAVP yra susijęs su pacientais, kurie vartojo peg interferoną ir (arba) ribaviriną. Anksčiau negydyti pacientai anksčiau nebuvo gydyti TVAVP, tačiau anksčiau gydyti pacientai gali būti anksčiau gydyti TVAVP.

Šioje apžvalgoje daugiausia dėmesio buvo skiriama SVR vertinimui, kuris apibūdinamas kaip HCV RNR <25 TV/ml pasibaigus gydymui atitinkamai 12 savaitę (SVR12) arba 24 savaitę (SVR24). Iš viso apžvalgoje buvo nustatyti 108 tyrimai, kuriuose buvo pranešta apie SVR12, SVR24 arba abu aktualiems hepatito C viruso pogrupiams (1–6 hepatito C virusų genotipai, atskirai anksčiau negydytiems ir patyrusiems asmenims).

Gydymo režimai apėmė ribaviriną 61 tyrime (pagal svorį arba standartinę dozę), interferoną 25 tyrimuose (daugiausia pegiliuotą interferoną alfa 2-a arba alfa 2-b), sofosbuvirą 31 tyrime, ombitasvirą 12 tyrimų, ledipasvirą 10 tyrimų. tyrimuose, dasabuviras – 9, paritapreviras – 7, grazopreviras – 7, simepreviras – 7, telapreviras – 6, elbasviras – 6, velpatasviras – 6, ritonaviras – 4, bocepreviras – 2, ir asunapreviras – 1.

Rezultatų analizė nebuvo atlikta, nes vertinama, kad nėra tinkamai parinkti atrankos kriterijai. Pareiškėjo siūlomos teikimo sąlygos - skiriamas TVAVP gydytiems pacientams, kuriems gydymas

nebuvo veiksmingas. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga neatitinka šiuo metu Lietuvoje galiojančios lėtinio hepatito C gydymo tvarkos. Lietuvoje šiuo metu lėtiniam hepatitui C gydyti vartojami vaistai yra „Maviret“ (glecapreviras/pibrentasviras) ir „Zepatier“ (elbasviras/grazopreviras), todėl tik tokie, anksčiau vartoti vaistiniai preparatai, gali būti laikomi tinkamu atrankos kriterijumi.

Pareiškėjas buvo prašomas pateikti papildomus tiesioginio palyginimo ir netiesioginio palyginimo klinikinių (atsitiktinių imčių arba stebėjimo) tyrimų duomenis apie sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro derinio veiksmingumą ir saugumą su tinkamu palyginamuoju gydymu Lietuvos pacientų populiacijai, t.y. Lietuvoje labiausiai paplitusiais hepatito C viruso genotipų variantais pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti *elbasviro* ir *grazopreviro* deriniu arba *glecapreviro* ir *pibrentasviro* deriniu.

Pareiškėjas į nurodytą klausimą atsakė pateikdamas realios klinikinės praktikos duomenis aktuales Lietuvos populiacijai. Iš pateiktų dokumentų, Priedas Nr. 3 yra vertinamas, kaip atsakymas į pateiktą užklausą, kiti pateikti dokumentai papildomos informacijos nesuteikia ir į nurodytą klausimą neatsako. Priede Nr. 3 viso yra pateikti 3 tyrimai, du iš jų yra klinikiniai tyrimai, vienas iš jų yra realios klinikinės praktikos tyrimas.

Pateiktų tyrimų Tarnyba negali laikyti tinkamu tyrimu pagrįsti veiksmingumą ir saugumą, nes vienas iš pateiktų tyrimų yra atviras, vienos šakos, placebo nekontroliuojamas klinikinis tyrimas (be palyginamojo gydymo), todėl vertinti palyginamąjį efektyvumą bei papildomos klinikinės naudos sukūrimą pacientams yra netinkamas. Kiti tyrimai yra netinkami, nes konferencijose skaitomų pranešimų negalima laikyti svariais įrodymais, kurie pagrįstų vaisto klinikinį veiksmingumą ir saugumą. Pareiškėjas nepateikė papildomos informacijos, kuri paaiškintų tyrimo metodologiją, bei padėtų interpretuoti rezultatus.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta Vosevi (SOF/VEL/VOX) derinio kaštų naudingumo analizė, palyginus su standartine Lietuvos klinicine praktika – placebo. Indikacija – Vosevi skirtas 12 metų ir vyresniems bei ne mažiau nei 30 kg sveriantiems pacientams lėtinio hepatito C viruso infekcijai gydyti, kai pacientas jau yra gydytas tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu. Po pirminio išsamaus vertinimo Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją nurodydama esminį prieštaravimą dėl analizėje nagrinėjamos populiacijos ir prašė atnaujinant analizę nagrinėti indikaciją atitinkančią populiaciją (pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti elbasviro ir grazopreviro deriniu ar glecapreviro ir pibrentasviro deriniu), pateikus papildomus klinikinius duomenis, būtina atitinkamai atnaujinti ir farmakoekonominę analizę bei modelį. Papildomai Tarnyba pareiškėjui uždavė ir kitų klausimų, reikalingų priimti sprendimui. Pareiškėjas esminio prieštaravimo neišsprendė, nurodydamas, jog neturi klinikinių duomenų ir negali atnaujinti ekonominės analizės. Pareiškėjas taip pat nepateikė atsakymų ir į 11 kitų Tarnybai kilusių klausimų. Tarnyba į Pareiškėją kreipėsi dar kartą el. paštu, teiraudamasi, ar pateiktas galutinis atsakymų variantas. Pareiškėjas patvirtino, jog Tarnybai pateiktas tinkamas dokumentas.

Dėl neišspręsto esminio prieštaravimo klinikinėje dalyje bei dėl neatnaujintos ekonominės analizės ir nagrinėjamos Lietuvos klinikinės praktikos neatitinkančios populiacijos, Paraiškos vertinimas nutraukiamas ir laikoma, jog duomenys apie kaštų naudingumą yra **netinkami vertinti**.

3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

4. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

5. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis <input checked="" type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input checked="" type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinicine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

6. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu

34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.1 papunktyje (žr. 5 skyrių), neatitikties 34.1 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.