

**Informācija par Zāļu valsts aģentūras 29.08.2019. atzinumu Nr. 11-3/1426  
par zāļu Dovato apvalkotās tabletes 50mg/300mg ārstniecisko un izmaksu  
efektivitāti**

<b>Zāļu nosaukums</b>	<b>Dovato apvalkotās tabletes 50mg/300mg</b>
<b>Zāļu vispārīgais nosaukums</b>	<i>Dolutegravirum/ Lamivudinum</i>
<b>Zāļu reģistrācijas apliecības numurs</b>	EU/1/19/1370/001
<b>Reģistrācijas apliecības īpašnieka nosaukums un adrese</b>	<i>ViiV Healthcare BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Nīderlande</i>
<b>Zāļu kods ATK/DDD klasifikācijā</b>	J05AR25
<b>Zāļu forma</b>	apvalkotās tabletes
<b>Zāļu stiprums</b>	50mg/300mg
<b>Zāļu ievadīšanas veids</b>	Iekšķīgai lietošanai
<b>Zāļu iepakojuma lielums</b>	30 tabletes
<b>Iesniegumā norādītā diagnoze</b>	<b>Pacientu mērķa grupa</b>
Humānā imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija (B20-B24)	Pieaugušie pacienti un bērni no 12 gadu vecuma ar diagnosticētu HIV infekciju, kuriem nav dokumentētas rezistences vai aizdomu par rezistenci pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem vai lamivudīnu
Bezsimptomu inficēšanās ar humānā imūndeficīta vīrusu (HIV) (Z21)	Pieaugušie pacienti un bērni no 12 gadu vecuma ar diagnosticētu HIV infekciju, kuriem nav dokumentētas rezistences vai aizdomu par rezistenci pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem vai lamivudīnu

Papildus tika saņemti sekojoši dokumenti:

- klīnisko pētījumu kopsavilkums un publikācijas,
- farmakoekonomiskie aprēķini saskaņā ar Zāļu ekonomiskās novērtēšanas vadlīnijām,
- priekšlikums par finansiālo līdzdalību,
- zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka ViiV Healthcare BV 15.03.2019. pilnvara.

Zāļu **Dovato** (*Dolutegravirum/ Lamivudinum*) **apvalkotās tabletes 50mg/300mg Nr.30** (turpmāk- zāles Dovato) ārstnieciskā novērtēšana veikta, pamatojoties uz Ministru kabineta 2006.gada 31.oktobra noteikumu Nr. 899 “*Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība*” (turpmāk- Noteikumi) 10.<sup>9</sup> 1. apakšpunktu, novērtējot zāļu ārstniecisko efektivitāti Iesniegumā minētajām diagnozēm un pacientu grupai.

### **Zāļu ārstnieciskās efektivitātes novērtējums**

Saskaņā ar zāļu aprakstu zāles indicētas 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nav diagnosticēta vai nav iespējama rezistence pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem vai lamivudīnu.

Zāles Dovato ir kombinēta sastāva zāles, kas satur divas aktīvās vielas:

- *Dolutegravirum* (J05AX12, integrāzes inhibitors, tiešas darbības pretvīrusu līdzeklis) nomāc HIV integrāzi, piesaistoties pie integrāzes aktīvā centra un bloķējot vīrusa DNS integrācijas pavediena pārnesei posmu, kas ir nozīmīgs HIV replikācijas ciklā.
- *Lamivudinum* (J05AF05, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI)) ar tā aktīvā metabolīta 5'- trifosfāta (TF) starpniecību nomāc HIV-1 un HIV-2 reverso transkriptāzi, ievietojot monofosfāta formu vīrusa DNS ķēdē, kā rezultātā veidojas ķēdes pārrāvums.

Dovato drīkst ordinēt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā. Lietošana- 1 tablete (50mg/ 300mg) vienu reizi dienā. Nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min.

Salīdzinošās efektivitātes pierādīšanai iesniegtas 3 publikācijas:

1. Raffi et al. “*Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial.*” *Lancet Infect Dis.* (2013)- 3. fāzes randomizēts, dubultakls, aktīvi kontrolēts, dubultplacebo, daudzcentru, paralēlu grupu, *non- inferiority* pētījums, kurā iekļauti iepriekš neārstēti vismaz 18 gadus veci pacienti ar HIV-1 infekciju un ar vismaz 1000 HIV-2 RNS kopijām / ml.

Galvenais mērķis- pacientu proporcija ar mazāk kā 50 kopijām/ml 96. ārstēšanas nedēļā. Citi- izmaiņas CD4 šūnu skaitā kopš iekļaušanas, blakusparādību incidence un smagums, izmaiņas laboratoriskajos rādītājos u.c. Efektivitātes un drošības izvērtējums veikts ITT (*intention- to- treat*) pacientu grupai.

Terapijas shēma: 411 pacienti saņēma *Dolutegravirum* 50mg dienā un *placebo*; 411 pacienti saņēma *Raltegravirum* 400mg 2 reizes dienā. Visi pacienti saņēma arī 2 NRTI kombināciju – *Tenofovirum/ Emtricitabinum* vai *Abacavirum/ Lamivudinum*.

Rezultāti:

- Viroloģisko atbildes reakciju sasniedza līdzvērtīga pacientu proporcija abās grupās: 81% *Dolutegravirum* grupā vs. 76% *Raltegravirum* grupā. Pierādīta abu terapiju līdzvērtība (*non- inferiority*), atšķirības rezultātos starp grupām nav statistiski nozīmīgas ( 95% CI -1.1; 10).

- Terapijas pārtraukšana neefektivitātes dēļ: 2% *Dolutegravirum* grupā vs. 3% *Raltegravirum* grupā.
- Novērotas līdzīgas blakusparādības abām terapijām: nelabums 15% vs. 14%; nazofaringīts 13% vs. 14%, caureja 14% vs. 13%; galvassāpes 14% vs. 13%. 74% vs. 73% gadījumu tie klasificēti kā atbilstoši 1. vai 2. smaguma pakāpei.

2. Walmsley et. al “*Dolutegravir plus Abacavir- Lamivudine for treatment of HIV-1 Infection*” N Engl J Med (2013)- 3.fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, paralēlu grupu (1:1) pētījums, kurā iekļauti iepriekš neārstēti, vismaz 18 gadus veci pacienti ar HIV-1 infekciju un ar vismaz 1000 HIV-2 RNS kopijām / ml.

Primārais mērķis- pacientu proporcija ar mazāk kā 50 kopijām/ml 48 nedēļās.

Citi- laiks līdz virālai supresijai, izmaiņas CD4+ T šūnu skaitā, drošības profils u.c.

Terapijas shēma: 414 pacienti saņēma *Dolutegravirum 50mg* (1 tablete) un fiksētu devu kombināciju *Abacavirum 600mg/ Lamivudinum 300mg + placebo*; 419 pacienti saņēma fiksētu devu kombināciju *Efavirenzum 600mg/ Tenofovirum 300mg/ Emtricitabinum 200mg + placebo*. Kopumā katrs pacients saņēma 3 tabletes dienā.

Rezultāti:

- Pacientu proporcija, kas 48 nedēļās sasniedza viroloģisko atbildi- 88% *Dolutegravirum* grupā vs. 81% *Efavirenzum* grupā, ARD= 7%, p= 0,003 (rezultāts ir statistiski nozīmīgs);
- Biežāk novērotās blakusparādības (parasti vieglas līdz vidējas pakāpes): caureja, nazofaringīts, galvassāpes, nogurums.
- 10% pacientiem *Dolutegravirum* grupā vs. 16% pacientiem *Efavirenzum* grupā novēroja 3./4. pakāpes blakusparādības.
- Pacientu proporcija, kas pārtrauca pētījumu blakusparādību (vairāk kā viena) dēļ: 2% *Dolutegravirum* grupā vs. 10% *Efavirenzum* grupā, ARD= 8%
- Izsitumus un neiropsihiatriskus notikumus (piemēram, nenormālus sapņus, trauksmi, miegainību, reiboni) statistiski nozīmīgi vairāk novēroja *Efavirenzum* grupā; bezmiegu vairāk atzīmēja *Dolutegravirum* grupā.

3. Radford et al. “*Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients*” 25th Annual Conference of the British HIV association (2019), pilna publikācija AIDS (2019)- veikts netiešais salīdzinājums- sistēmisks literatūras pārskats un tīkla metaanalīze- *Dolutegravirum/ Lamivudinum* saturošai divkāršajai kombinācijai ar plašāk lietotajām trīskāršajām kombinācijām iepriekš neārstētiem HIV pacientiem.

Mērķis: salīdzināt pacientu proporciju ar virālo supresiju un izmaiņas CD4+ šūnu skaitā pēc 48 terapijas nedēļām, kā arī blakusparādības, nopietnas blakusparādības un ar zālēm saistītas blakusparādības 48 terapijas nedēļās.

Rezultāti:

- Metaanalīzē apkopota informācija no 12 klīnisko pētījumu publikācijām par 14 dažādām ārstēšanas shēmām 10 043 pacientu ārstēšanā;

- *Dolutegravirum/ Lamivudinum* divkāršā kombinācija bija pārāka par *Efavirenzum/ Tenofovirum/ Emtricitabinum* kombināciju un līdzvērtīga citām trīskāršajām kombinācijām attiecībā uz virālo supresiju;
- Attiecībā uz CD4+ šūnu skaita izmaiņām 48 terapijas nedēļās *Dolutegravirum/ Lamivudinum* uzrādīja līdzvērtīgu efektivitāti un drošības profilu, salīdzinot ar citām trīskāršajām kombinācijām, izņemot *Efavirenzum/ Tenofovirum/ Emtricitabinum*, kas uzrādīja augstāku efektivitāti.
- Ar zāļu lietošanu saistītās u.c. blakusparādības novērtēti kā līdzīgi visām pētītajām kombinācijām.

Zāļu reģistrācijai izmantoti GEMINI pētījumi (Cahn 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.*” Lancet (2019))- divi identiski plānoti daudzcentru dubultakli, randomizēti, 3. fāzes *non-inferiority* pētījumi GEMINI- 1 un GEMINI- 2 ar mērķi- salīdzināt divkāršas *Dolutegravirum/ Lamivudinum* saturošas kombinācijas efektivitāti ar trīskāršas *Dolutegravirum/ Tenofovirum/ Emtricitabinum* saturošas kombinācijas efektivitāti iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV infekciju.

Abu pētījumu rezultātu apvienotajā analizē virusoloģisko atbildi sasniedza 91% pacientu divkāršās kombinācijas grupā vs. 93% trīskāršās kombinācijas grupā, atšķirības rezultātos nav statistiski nozīmīgas (ARD= -1,7%, 95% CI -4,4 to 1,1). Vairāk blakusparādības novēroja trīskāršās kombinācijas grupā- 24% vs. 18%.

Informācija no vadlīnijām:

1. Nacionālā veselības dienesta “*Racionālas farmakoterapijas rekomendācijas no valsts budžeta līdzekļiem apmaksātai antiretrovirālai terapijai HIV/AIDS infekcijas ārstēšanai*” (2018): *Dolutegravirum* un *Lamivudinum* saturošas zāles dažādās kombinācijās ir iekļautas antiretrovirālās terapijas shēmās.
2. AIDSinfo, a service of the U.S. Department of Health and Human Services “*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV*” (2018): *Dolutegravirum* saturošas terapijas shēmas tiek rekomendētas kā sākotnēja terapija pacientiem ar HIV;
3. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines (2018): uzsākot antiretrovirālo terapiju, tiek rekomendēts pirmās līnijas terapijā iekļaut zāles ar augstu ģenētisko aizsardzību pret rezistenci (t.sk. arī *Dolutegravirum*). Virusoloģiskas neveiksmes gadījumā alternatīvu terapijas shēmu var veidot ar *Dolutegravirum* un diviem NRTI.
4. Pasaules veselības organizācijas “*Update of recommendations on first- and second- line antiretroviral regimens*” (2019): *Dolutegravirum* kombinācijā ar NRTI tiek rekomendēti kā pirmās līnijas antiretrovirālā terapija vai otrās līnijas terapija pacientiem, kam nav efekta no *Dolutegravirum* nesaturošas kombinācijas pirmajā līnijā.

Zāļu iegādes kompensācijas sistēmā humānā imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai ir iekļauti:

- atsevišķi lietojamas aktīvo vielu *Lamivudinum* saturošas zāles bez izrakstīšanas nosacījumiem;
- atsevišķi lietojamas aktīvo vielu *Dolutegravirum* saturošas zāles ar izrakstīšanas nosacījumiem- pacientiem pēc neveiksmīgas terapijas ar *Efavirenzum* vai, ja tā ir kontrindicēta;
- fiksēta aktīvās vielas *Dolutegravirum/ Rilpivirinum* saturoša zāļu kombinācija ar izrakstīšanas nosacījumiem- pacientiem pēc neveiksmīgas terapijas ar *Efavirenzum* vai, ja tā ir kontrindicēta;
- fiksēta aktīvās vielas *Dolutegravirum/ Abacavirum/ Lamivudinum* saturoša zāļu kombinācija ar izrakstīšanas nosacījumiem- pacientiem pēc neveiksmīgas terapijas ar *Efavirenzum* vai, ja tā ir kontrindicēta.

Secinājumi pēc zāļu ārstnieciskās efektivitātes izvērtējuma:

1. Klīniskajos pētījumos ir pierādīta *Dolutegravirum* un *Lamivudinum* saturošu terapijas shēmu līdzvērtīga efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV infekciju, salīdzinot ar citām antiretrovirālās terapijas shēmām, kas satur *Raltegravirum*, bet augstāka efektivitāte par shēmu, kas satur *Efavirenzum/ Tenofovirum/ Emtricitabinum*.
2. Divos klīniskajos pētījumos ir pierādīta divkāršās kombinācijas *Dolutegravirum/ Lamivudinum* līdzvērtīga efektivitāte, bet mazāk blakusparādību, salīdzinot ar trīskāršo kombināciju *Dolutegravirum/ Tenofovirum/ Emtricitabinum*
3. Netiešā salīdzinājumā (meta analīzē) pierādīta *Dolutegravirum/ Lamivudinum* divkāršās kombinācijas līdzvērtīga efektivitāte ar vairākām plaši lietotām trīskāršajām zāļu kombinācijām, bet apstiprināt augstāka efektivitāte, salīdzinot ar *Efavirenzum* saturošu shēmu.
4. Klīniskajās vadlīnijās tiek atbalstīta *Dolutegravirum* un *Lamivudinum* saturošu terapijas shēmu lietošana gan iepriekš neārstētiem pacientiem, gan pacientiem, kuriem bijusi iepriekšēja neveiksmīga terapija ar *Dolutegravirum* nesaturošām ārstēšanas shēmām.

Zāļu **Dovato** (*Dolutegravirum/ Lamivudinum*) **apvalkotās tabletes 50mg/300mg Nr.30** ekonomiskā novērtēšana veikta, pamatojoties uz Noteikumu 10.<sup>9</sup>2.apakšpunktu, izvērtējot zāļu izmaksu efektivitāti Iesniegumā minētajām diagnozēm un pacientu grupai.

#### **Zāļu izmaksu efektivitātes novērtējums**

Iesniegumā zālēm Dovato ir norādīta kompensācijas bāzes cena EUR 735,48. Vienlaikus ar Iesniegumu Iesniedzējs iesniedz priekšlikumu tā līdzdalībai zāļu izmaksu segšanā, lai uzlabotu zāļu Dovato izmaksu efektivitāti.

Iesniegumam Iesniedzējs ir pievienojis dokumentu **"Dovato® (*dolutegravirum/ lamivudinum*) klīniski - ekonomiskā analīze"**:

1. Ekonomiskās analīzes mērķis ir izvērtēt lietderību zāļu iekļaušanai Kompensējamo zāļu sarakstā.

2. Dokumentā veikta izmaksu minimizācijas analīze, balstoties uz pētījumos pierādīto *Dolutegravirum* 50mg un *Lamivudinum* 300mg kombinētās terapijas efektivitāti virālās slodzes mazināšanā.

Iesniedgtā ekonomiskā analīze kopumā atbilst Noteikumu 3.pielikuma “Zāļu ekonomiskās novērtēšanas vadlīnijas” prasībām.

Zāļu iegādes izdevumu kompensācijas sistēmā ekonomisku apsvērumu dēļ *Dolutegravirum* ir otrās izvēles antiretrovirālās terapijas līdzeklis, kuram noteikts izrakstīšanas nosacījums – *pacientiem pēc neveiksmīgas terapijas ar Efavirenzum vai, ja tā ir kontrindicēta.*

Savukārt Iesniedzēja Iesniegumā norādītā *Dolutegravirum/ Lamivudinum* pacientu grupa – *pieaugušie pacienti un bērni no 12 gadu vecuma ar diagnosticētu HIV infekciju, kuriem nav dokumentētas rezistences vai aizdomu par rezistenci pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem vai lamivudīnu* – ir plašāka un atbilst zāļu reģistrētajai indikācijai.

Tādējādi, saskaņā ar izmaksu minimizācijas metodi veicot zāļu Dovato izmaksu salīdzinājumu ar *Dolutegravirum* 50mg un *Lamivudinum* 300mg kombinētās terapijas izmaksām, Iesniedzējs ir pierādījis, ka *Dolutegravirum/ Lamivudinum* terapija ir izmaksu efektīva, lietojot to kā otrās izvēles antiretrovirālās terapijas līdzekli.

Izmaksu efektivitātes aprēķinus *Dolutegravirum/ Lamivudinum* lietošanai kā pirmās izvēles zāles Iesniedzējs nav veicis.

### **Slēdziens par Dovato (*Dolutegravirum/ Lamivudinum*) apvalkotās tabletes 50mg/300mg Nr.30 salīdzinošo un izmaksu efektivitāti veselības aprūpes sistēmā**

1. Klīniskajos pētījumos ir pierādīta aktīvo vielu *Dolutegravirum* un *Lamivudinum* saturošu zāļu efektivitāte pacientu ar HIV infekciju ārstēšanā attiecībā uz virālās supresijas sasniegšanu 48 vai 96 ārstēšanas nedēļās;
2. Klīniskajās vadlīnijās tiek atbalstīta *Dolutegravirum* un *Lamivudinum* saturošu terapijas shēmu lietošana gan iepriekš neārstētiem pacientiem, gan pacientiem, kuriem bijusi iepriekšēja neveiksmīga terapija ar *Dolutegravirum* nesaturošām ārstēšanas shēmām.
3. Ar izmaksu minimizācijas metodi veicot *Dolutegravirum/ Lamivudinum* izmaksu salīdzinājumu ar Kompensējamo zāļu sarakstā jau iekļauto atsevišķi lietojamo *Dolutegravirum* un *Lamivudinum* zāļu kopējām izmaksām, iesniedzējs ir pierādījis, ka zāļu terapija ir izmaksu efektīva, lietojot to kā otrās izvēles līdzekli, ja tiek ņemts vērā Iesniedzēja iesniegtais finansiālās līdzdalības piedāvājums.