

Scottish Medicines Consortium

Providing advice about the status
of all newly licensed medicines

www.scottishmedicines.org.uk

Delta House 50 West Nile Street Glasgow G1 2NP Tel 0141 225 6999 Chairman: Professor Jonathan G Fox



<https://nhathuocgan.com/>

viên nén bao phim sofosbuvir 400mg, velpatasvir 100mg (Epclusa®)
Số SMC (1195/16)

Công ty TNHH Khoa học Gilead

07 tháng 10 năm 2016

Hiệp hội Thuốc Scotland (SMC) đã hoàn thành việc đánh giá sản phẩm trên và tư vấn cho Hội đồng NHS cũng như Ủy ban Thuốc và Điều trị Khu vực (ADTC) về việc sử dụng sản phẩm này tại NHS Scotland. Lời khuyên được tóm tắt như sau:

LỜI KHUYẾN: sau khi nộp hồ sơ đầy đủ

sofosbuvir-velpatasvir (Epclusa®) được chấp nhận sử dụng hạn chế trong NHS Scotland.

Chỉ định đang được xem xét: Điều trị nhiễm virus viêm gan C (HCV) mạn tính ở người lớn.

Hạn chế SMC: ở bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính kiểu gen 3 (GT3).

Sofosbuvir-velpatasvir trong 12 tuần, so với sofosbuvir cộng với ribavirin trong 24 tuần, đã cải thiện đáng kể khả năng ức chế virus kéo dài ở người lớn bị nhiễm HCV mạn tính kiểu gen 3.

Mặt sau là lời khuyên chi tiết về sản phẩm này.

Chủ tịch,
Hiệp hội Dược phẩm Scotland

<https://nhathuocgan.com/>

Chỉ định Điều

trị nhiễm virus viêm gan C (HCV) mãn tính ở người lớn.

Thông tin định lượng

Một viên, nuốt cả viên, một lần mỗi ngày, có hoặc không có thức ăn. Do vị đắng nên không nên nhai hoặc nghiền viên thuốc bao phim.

Ở những bệnh nhân không bị xơ gan hoặc bị xơ gan còn bù, nên tiếp tục điều trị trong 12 tuần và việc bổ sung ribavirin có thể được xem xét đối với những bệnh nhân nhiễm kiểu gen 3 bị xơ gan còn bù.

Ở những bệnh nhân xơ gan mất bù nên điều trị kết hợp với ribavirin và tiếp tục trong 12 tuần.

Ở những bệnh nhân trước đó đã điều trị thất bại với phác đồ có NS5A, nên điều trị kết hợp với ribavirin và tiếp tục trong 24 tuần.

Việc điều trị nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc quản lý bệnh nhân nhiễm HCV.

Ngày có sẵn sản phẩm

15 tháng 7 năm 2016

Tóm tắt bằng chứng về hiệu quả so sánh

Sự kết hợp liều cố định Sofosbuvir-velpatasvir (Epclusa®) là công thức liều cố định thứ hai của chất ức chế RNA polymerase protein phi cấu trúc 5B (NS5B), sofosbuvir, kết hợp với chất ức chế protein phi cấu trúc 5A (NS5A) được cấp phép để điều trị viêm gan C mãn tính nhiễm virus (HCV). Công ty đã yêu cầu SMC xem xét sofosbuvir-velpatasvir khi được định vị để sử dụng cho những bệnh nhân mắc HCV mạn tính kiểu gen 3 (GT3).

Một nghiên cứu nhãn mở giai đoạn III (ASTRAL-3) đã tuyển chọn 552 người lớn đã từng điều trị và chưa từng điều trị mắc bệnh GT3 HCV mạn tính (>sáu tháng). Bệnh nhân được phân tầng theo xơ gan (hiện diện hay vắng mặt) và điều trị trước đó (chưa từng hoặc đã từng điều trị), sau đó được phân ngẫu nhiên bằng nhau vào nhóm dùng sofosbuvir 400 mg đường uống cộng với velpatasvir 100 mg phối hợp liều cố định một lần mỗi ngày trong 12 tuần hoặc sofosbuvir 400 mg một lần mỗi ngày cộng với ribavirin hai lần mỗi ngày (hàng ngày). Liều 1.000mg nếu <75kg và 1.200mg nếu ≥75kg) trong 24 tuần. Kết quả chính là đáp ứng virus kéo dài, được định nghĩa là HCV RNA dưới giới hạn định lượng, 15 đơn vị/mL, vào lúc 12 tuần sau khi kết thúc điều trị (SVR12). Điều này được đánh giá bằng cách sử dụng xét nghiệm Cochran-Mantel-Haenszel ở tất cả các bệnh nhân ngẫu nhiên đã nhận được ít nhất một liều thuốc nghiên cứu về mức độ không thua kém và sau đó là mức độ vượt trội.²

Sofosbuvir cộng với velpatasvir, so với sofosbuvir cộng với ribavirin, tăng đáng kể SVR12, 95% (264/277) so với 80% (221/275), với chênh lệch 15% (khoảng tin cậy 95% [CI]: 9,6 đến 20), p<0,001. Tỷ lệ SVR12 là 97% (191/197) so với 87% (163/187) ở

<https://nhathuocgan.com/>

bệnh nhân không xơ gan và 91% (73/80) so với 66% (55/83) ở bệnh nhân xơ gan, với sự khác biệt trong điều trị là 9,8% (KTC 95%: 4,2% đến 15,7%) và 25% (KTC 95%: 11,5% đến 37,2%) trong các phân nhóm tương ứng. Tương tự, các phác đồ tương ứng có liên quan đến SVR12 là 97% (200/206) so với 86% (176/204) ở những bệnh nhân chưa từng điều trị và 90% (64/71) so với 63% (45/71) ở những bệnh nhân đã từng điều trị. bệnh nhân, với sự khác biệt về điều trị là 10,8% (KTC 95%: 5,3% đến 16,5%) và 26,8% (KTC 95%: 12,2% đến 40,1%) trong các phân nhóm tương ứng. Sofosbuvir cộng với velpatasvir có liên quan đến SVR12 cao ở hầu hết các phân nhóm như được nêu trong bảng 1.1,2

Bảng 1: SVR12 trong ASTRAL-31

	Điều trị ngay thơ		Có kinh nghiệm điều trị	
	Không có xơ gan	Xơ gan Không xơ gan	Xơ gan	Xơ gan
Sofosbuvir cộng với velpatasvir 12 tuần	98% (160/163) 93%	91% (31/34) 91%	89% (33/37)	
Sofosbuvir cộng với ribavirin 24 tuần SVR12	90% (141/156) 73%	71% (22/31) 71%	58% (22/38)	

= đáp ứng virus kéo dài 12 tuần sau khi kết thúc điều trị.

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) lưu ý rằng đột biến Y93H ở GT3 là biến thể duy nhất liên quan đến kháng NS5A xuất hiện tự nhiên có tác động liên quan đến kết quả điều trị bằng sofosbuvir cộng với velpatasvir. Y93H xảy ra ở ít hơn 10% số bệnh nhân mắc GT3 không được điều trị lúc ban đầu và được tìm thấy phổ biến ở những bệnh nhân mắc GT3 đã thất bại trong điều trị bằng sofosbuvir cộng với thuốc ức chế NS5A (bao gồm cả velpatasvir). Trong 25 bệnh nhân có Y93H lúc ban đầu, SVR12 với sofosbuvir cộng với velpatasvir là 84% (21/25). Tuy nhiên tỷ lệ này là 50% (2/4) ở người xơ gan và 90,5% (19/21) ở người không xơ gan. SVR12 là 96% (242/251) ở những bệnh nhân không có Y93H lúc ban đầu. Trong nhóm sofosbuvir cộng với velpatasvir, 43 bệnh nhân có các biến thể liên quan đến kháng NS5A (A30K, L31M và Y93H) lúc ban đầu và SVR12 đạt được là 88% (38/43) so với 97% (225/231) bệnh nhân không có các đột biến này. . Mười bệnh nhân có các biến thể liên quan đến kháng NS5B lúc ban đầu và tất cả đều đạt được SVR12.2

Trong số 13 bệnh nhân trong nhóm dùng sofosbuvir cộng với velpatasvir không đạt được SVR12, 11 bệnh nhân thất bại về virus học sau khi kết thúc điều trị và 2 bệnh nhân bị mất việc theo dõi.8 Thất bại về virus học với sofosbuvir cộng với velpatasvir không thường xuyên xảy ra ở những bệnh nhân không bị xơ gan, 2,0% , nhưng tăng lên 8,8% ở những người bị xơ gan còn bù và các mô hình tương tự đã được quan sát đối với các biến thể liên quan đến kháng NS5A ban đầu (2,6% so với 11,6%), kinh nghiệm điều trị (1,9% so với 9,9%) và tải lượng virus HCV cao ≥ 800.000 đơn vị/mL (1,2% so với 5,2%).10

Trong nghiên cứu nhân mở pha III (ASTRAL-4) ở người lớn mắc HCV mạn tính và xơ gan mất bù, được định nghĩa là Child-Pugh-Turcotte loại B sofosbuvir 400mg cộng với velpatasvir 100mg kết hợp liều cố định một lần mỗi ngày trong 12 tuần hoặc trong 24 tuần hoặc Sự kết hợp liều cố định này cộng với ribavirin hai lần mỗi ngày trong 12 tuần tạo ra tỷ lệ SVR12 lần lượt là 50% (7/14), 50% (6/12) và 85% (11/13) trong phân nhóm bệnh nhân mắc GT3. .4 Thất bại về virus (tái phát hoặc thất bại trong điều trị) được ghi nhận ở 43% (14/6), 42% (5/12) và 15% (2/13) bệnh nhân trong các nhóm tương ứng. Một bệnh nhân trong nhóm dùng sofosbuvir cộng với velpatasvir cộng với ribavirin trong 12 tuần đã thất bại trong điều trị và dữ liệu dược động học cho thấy không tuân thủ.1

<https://nhathuocgan.com/>

Trong một nghiên cứu nhân mở giai đoạn III đang diễn ra (ASTRAL-5) ở người lớn mắc HCV mạn tính và virus gây suy giảm miễn dịch ở người, sofosbuvir 400mg cộng với velpatasvir 100mg phối hợp liều cố định một lần mỗi ngày trong 12 tuần tạo ra tỷ lệ SVR12 là 92% (12/11) ở phân nhóm bệnh nhân mắc GT3. Bệnh nhân không đạt được SVR12 đã rút lại sự đồng ý trong quá trình nghiên cứu.5

Các dữ liệu khác cũng đã được đánh giá nhưng vẫn được giữ bí mật về mặt thương mại.*

Tóm tắt bằng chứng về sự an toàn so sánh

EMA lưu ý rằng đặc tính an toàn thuận lợi của thuốc ức chế NS5B, sofosbuvir, đã được thiết lập tốt và đặc điểm an toàn của velpatasvir phù hợp với các thuốc ức chế NS5A khác. Hồ sơ an toàn của sofosbuvir cộng với velpatasvir được coi là không đáng kể.10 Trong nghiên cứu ASTRAL-3 trong nhóm sofosbuvir cộng với velpatasvir, so với nhóm sofosbuvir cộng với ribavirin, tỷ lệ tác dụng phụ là 88% (245/277) so với 95% (260/275). Các tác dụng phụ nghiêm trọng được báo cáo ở các nhóm tương ứng là 2,2% (6/277) so với 5,5% (15/275) bệnh nhân.

Các tác dụng phụ thường gặp thường được báo cáo với tỷ lệ tương tự hoặc thấp hơn với sofosbuvir cộng với velpatasvir so với sofosbuvir cộng với ribavirin. Chúng bao gồm mệt mỏi (26% so với 38%), nhức đầu (32% ở cả hai nhóm), buồn nôn (17% so với 21%), mất ngủ (11% so với 27%), khó chịu (8,3% so với 15%), ngứa (2,9% so với 13%), ho (5,0% so với 13%), viêm mũi họng (12% ở cả hai nhóm) và chứng khó tiêu (3,2% so với 11%). Ở nhóm dùng sofosbuvir cộng với ribavirin, tỷ lệ tác dụng phụ thường liên quan đến ribavirin tăng lên bao gồm mệt mỏi, mất ngủ, khó chịu, ngứa, ho và khó tiêu.2

Các dữ liệu khác cũng đã được đánh giá nhưng vẫn được giữ bí mật về mặt thương mại.*

Tóm tắt các vấn đề về hiệu quả lâm sàng

Công ty đệ trình đã yêu cầu SMC xem xét sofosbuvir cộng với velpatasvir khi được định vị để sử dụng cho bệnh nhân mắc HCV mạn tính GT3. Sofosbuvir cộng với velpatasvir (Epclusa®) là công thức liều cố định thứ hai của thuốc ức chế NS5B, sofosbuvir, cộng với thuốc ức chế NS5A cho HCV. Loại đầu tiên, sofosbuvir cộng với ledipasvir (Harvoni®), được cấp phép sử dụng trong 24 tuần kết hợp với ribavirin cho bệnh nhân mắc GT3 đã bị xơ gan còn bù và/hoặc thất bại điều trị trước đó. Nó đã được SMC chấp nhận để sử dụng hạn chế ở những người không đủ điều kiện sử dụng interferon. Thuốc ức chế NS5A, daclatasvir, được cấp phép sử dụng trong 12 tuần kết hợp với sofosbuvir cho bệnh nhân mắc GT3 không bị xơ gan. Đây là phác đồ đầu tiên không có ribavirin và interferon dành cho HCV, bao gồm chất ức chế NS5A và chất ức chế NS5B. Sofosbuvir cộng với velpatasvir là loại thứ hai. Daclatasvir cũng được cấp phép sử dụng trong 24 tuần kết hợp với sofosbuvir ± ribavirin cho bệnh nhân mắc GT3 và xơ gan.1,6,7

Trong nghiên cứu then chốt ASTRAL-3, kết quả chính của SVR12, được EMA khuyến nghị là kết quả chính phù hợp cho các nghiên cứu đánh giá tỷ lệ khỏi bệnh, 8,9 đã được cải thiện đáng kể 15% khi sử dụng sofosbuvir cộng với velpatasvir trong 12 tuần so với 24 tuần. sofosbuvir cộng với ribavirin. Sofosbuvir cộng với velpatasvir tạo ra tỷ lệ SVR12 cao ở hầu hết các phân nhóm được xác định bởi điều trị trước đó và xơ gan.2 Tuy nhiên, EMA lưu ý rằng phần lớn bệnh nhân xơ gan bị xơ gan nhẹ và ở những người bị xơ gan nặng hơn nhưng vẫn còn bù, có xu hướng tiến tới xơ gan. tăng nguy cơ tái phát. Điều này tương ứng với cao

tỷ lệ tái phát (và SVR12 thấp) với sofosbuvir cộng với velpatasvir trong phân nhóm GT3 của nghiên cứu ASTRAL-4 ở những bệnh nhân xơ gan nặng hơn (tức là mất bù). Trong nghiên cứu thứ hai, việc bổ sung ribavirin vào sofosbuvir cộng với velpatasvir đã làm giảm thất bại điều trị. Các lựa chọn điều trị cho bệnh nhân mắc GT3 và xơ gan thất bại với sofosbuvir cộng với velpatasvir là không rõ ràng và đây là một vấn đề. Do đó, bản tóm tắt đặc tính sản phẩm (SPC) khuyến cáo rằng việc bổ sung ribavirin trong 12 tuần sofosbuvir cộng với velpatasvir nên được xem xét đối với bệnh nhân GT3 bị xơ gan và nên được thực hiện đối với những người bị xơ gan mất bù.

Biến thể liên quan đến kháng thuốc Y93H cũng được ghi nhận là có tác động đến kết quả điều trị bằng sofosbuvir cộng với velpatasvir ở bệnh nhân mắc GT3, đặc biệt là những người bị xơ gan. Đột biến này thường được tìm thấy ở những bệnh nhân mắc GT3 không điều trị được bằng sofosbuvir cộng với thuốc ức chế NS5A. SPC khuyến cáo nên kết hợp sofosbuvir với velpatasvir với ribavirin và tiếp tục trong 24 tuần ở những bệnh nhân trước đây đã thất bại với liệu pháp điều trị có chứa NS5A.1,10

Thiết kế nhân mở của nghiên cứu ASTRAL-3 có thể có đánh giá hạn chế về kết quả chủ quan, chẳng hạn như tác dụng phụ và chất lượng cuộc sống. Nghiên cứu này không được thiết kế để cung cấp dữ liệu về tỷ lệ tái phát trong một năm hoặc kết quả lâm sàng lâu dài và không có bằng chứng nào khác được cung cấp. Số lượng bệnh nhân trên 65 tuổi rất hạn chế. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng SVR12 quan sát được ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi tương tự như ở bệnh nhân < 65 tuổi. Cũng có một số lượng hạn chế bệnh nhân có kiểu gen khác GT3a.1,2

Việc điều trị nhiễm HCV đã phát triển cùng với việc áp dụng các loại thuốc mới và chỉ định mới kể từ khi giới thiệu thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp (DAA) đầu tiên vào năm 2011. Ngoài ra, như đã nêu trong hướng dẫn quốc gia, 11 việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào phương pháp điều trị trước đó, sự hiện diện của xơ gan và đủ điều kiện sử dụng interferon. Điều này tạo ra những thách thức trong việc xác định các so sánh và ước tính hiệu quả điều trị tương đối. Tình hình trở nên phức tạp hơn do dữ liệu lâm sàng hạn chế đối với một số phác đồ và phác đồ điều trị đang phát triển.

Không có sự so sánh trực tiếp giữa sofosbuvir và velpatasvir với các phác đồ được khuyến nghị trong hướng dẫn quốc gia về điều trị nhiễm HCV mạn tính GT3. Bài nộp ước tính hiệu quả điều trị tương đối so với các đối tượng so sánh có liên quan bằng cách áp dụng dữ liệu từ các nghiên cứu được chọn vào phân tích kinh tế để tạo thành những so sánh gián tiếp ngay thơ. Ở những người trưởng thành đủ điều kiện điều trị bằng interferon lần đầu, sofosbuvir cộng với velpatasvir trong 12 tuần được so sánh với sofosbuvir trong 12 tuần, peginterferon alpha cộng với ribavirin là chất so sánh chính và với peginterferon alpha cộng với ribavirin trong 24 tuần, đây là một lựa chọn cho những người có tải lượng virus thấp và ở mức tối thiểu. xơ hóa. Ở những người trưởng thành không đủ điều kiện điều trị bằng interferon, thời điểm so sánh là sofosbuvir cộng với daclatasvir cộng với ribavirin trong 12 tuần. Phác đồ này cũng là một so sánh, cùng với sofosbuvir cộng với ledipasvir cộng với ribavirin trong 12 tuần, ở những người trưởng thành không đủ điều kiện dùng interferon đã từng điều t Các so sánh gián tiếp ngay thơ bị giới hạn bởi cỡ mẫu nhỏ của các phân nhóm mà dữ liệu được lấy từ đó, đặc biệt đối với bệnh nhân xơ gan, thiếu dữ liệu cơ bản trong các phân nhóm để đánh giá tính không đồng nhất và không so sánh được tỷ lệ tái phát sau một năm, các kết cục dài hạn khác hoặc chất lượng cuộc sống. Các so sánh gián tiếp cũng bị hạn chế do việc lựa chọn các nghiên cứu để ước tính hiệu quả điều trị trong thực tế đối với một số phác đồ nhất định, có thể không tối ưu do các vấn đề có giá trị bên ngoài.

Các chuyên gia lâm sàng được SMC tư vấn đã coi rằng sofosbuvir cộng với velpatasvir đối với nhiễm HCV mạn tính GT3 là một tiến bộ trong điều trị do tính hiệu quả và an toàn của nó. Họ khuyên rằng nó có thể thay thế các liệu pháp khác và được sử dụng cho tất cả các bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính GT3.

Tóm tắt các bằng chứng kinh tế y tế so sánh

Công ty đề trình đã trình bày một phân tích chi phí-tiền ích so sánh sofosbuvir và velpatasvir với một loạt các phương pháp điều trị so sánh khác nhau ở những bệnh nhân mắc bệnh viêm gan C mạn tính kiểu gen 3.

Phân tích được trình bày theo kinh nghiệm điều trị trước đây của bệnh nhân, khả năng hội đủ điều kiện điều trị bằng interferon và tình trạng xơ gan. Các bộ so sánh được xem xét cho mỗi nhóm được thể hiện trong bảng dưới đây:

Bảng 2: So sánh theo nhóm bệnh nhân

Nhóm bệnh nhân	So sánh được xem xét
Điều trị ngay thơ	(1) Sofosbuvir cộng với peginterferon cộng với ribavirin trong 12 tuần (2) Peginterferon cộng với ribavirin trong 24 tuần (3) Không điều trị
Điều trị ngay thơ và không đủ điều kiện cho interferon	(1) Sofosbuvir cộng với daclatasvir trong 12 tuần (2) Không điều trị
Đã có kinh nghiệm điều trị và không đủ điều kiện nhận interferon	(1) Sofosbuvir cộng với daclatasvir cộng với ribavirin trong 12 tuần (2) Ledipasvir cộng sofosbuvir cộng ribavirin trong 12 tuần (3) Không điều trị

Công ty chỉ ra rằng mặc dù có nhiều nhóm đối tượng khác nhau được trình bày nhưng trọng tâm của việc đề trình là những bệnh nhân chưa từng được điều trị. Công ty đề trình cho rằng sofosbuvir cộng với peginterferon cộng với ribavirin là chất so sánh chính ở những bệnh nhân chưa từng điều trị. Tuy nhiên, các chuyên gia lâm sàng của SMC đã lưu ý rằng một số bệnh nhân đang được điều trị bằng peginterferon và ribavirin và do đó đây cũng là một chất so sánh phù hợp.

Mô hình chuyển đổi trạng thái Markov suốt đời đã được sử dụng cho các phân tích khác nhau và bao gồm các tình trạng sức khỏe đối với SVR, xơ gan còn bù và mất bù, ung thư biểu mô tế bào gan và ghép gan. Cấu trúc mô hình không phân biệt bệnh nhẹ và trung bình ở những bệnh nhân không xơ gan. Những bệnh nhân chưa từng điều trị được cho là ở độ tuổi 40 khi bắt đầu mô hình và những bệnh nhân đã từng điều trị được cho là ở độ tuổi 45.

Biến lâm sàng quan trọng thúc đẩy mô hình là SVR. Đối với sofosbuvir cộng với velpatasvir, những dữ liệu này được lấy từ nghiên cứu quan trọng ASTRAL-3. Đối với các phương pháp xử lý so sánh, dữ liệu được lấy từ so sánh gián tiếp đơn giản hoặc bằng giả định. Ví dụ, đối với chế độ điều trị sofosbuvir cộng với daclatasvir cộng với ribavirin, SVR trong 12 tuần sofosbuvir cộng với daclatasvir được sử dụng làm đại diện. Đạt được SVR về cơ bản là một phương pháp chữa trị cho những bệnh nhân bắt đầu mô hình ở trạng thái không xơ gan khi họ trở lại nguy cơ dân số bình thường trong phần còn lại của mô hình.

Những bệnh nhân đã đạt được SVR nhưng bắt đầu ở trạng thái xơ gan vẫn có nguy cơ chuyển sang trạng thái xơ gan mất bù hoặc trạng thái ung thư biểu mô tế bào gan.

Đối với những chuyển đổi sau này thông qua các trạng thái sức khỏe trong mô hình, xác suất chuyển đổi được lấy từ tài liệu đã xuất bản và phần lớn nhất quán với các giá trị được sử dụng trong các đánh giá công nghệ y tế khác. Cần lưu ý rằng tốc độ chuyển đổi cao hơn so với những gì đã thấy trong các mô hình trước đây đối với bệnh nhân kiểu gen 3 được giả định đối với những bệnh nhân chuyển từ trạng thái sức khỏe không xơ gan sang trạng thái xơ gan còn bù, mà công ty cho biết là phần ảnh bệnh có liên quan đến kiểu gen 3. với sự tiến triển của bệnh nhanh hơn.

<https://nhathuocgan.com/>

Giá trị hữu ích trong việc xử lý được ước tính từ các nguồn tài liệu cho tất cả các trạng thái của mô hình. Ví dụ, một bệnh nhân không xơ gan được cho là có điểm chất lượng cuộc sống cơ bản là 0,75 và đạt được SVR làm tăng chất lượng cuộc sống thêm 0,04, điều này phổ biến trong các đánh giá công nghệ y tế khác về điều trị viêm gan C. Chất lượng cuộc sống trong khi điều trị cũng được tính đến và cần lưu ý rằng một bệnh nhân được điều trị bằng sofosbuvir cộng với velpatasvir được cho là có mức tăng tiện ích trong điều trị là 4,43% (dựa trên dữ liệu từ việc sử dụng chế độ điều trị ledipasvir cộng với sofosbuvir) trong khi tất cả các phác đồ điều trị khác được cho là có mức giảm lợi ích được áp dụng (từ -14,77% đối với peginterferon cộng với ribavirin đến -1% đối với sofosbuvir cộng với daclatasvir cộng với ribavirin).

Chi phí nhà nước y tế phần lớn được lấy từ các nguồn được công bố và tương tự như chi phí nhà nước y tế được sử dụng trong các mô hình kinh tế khác.

Sử dụng phân tích gia tăng, các kết quả liên quan cho các kịch bản khác nhau được hiển thị bên dưới:

Bảng 3: Kết quả trường hợp cơ sở

So sánh	Chi phí gia tăng	Số năm sống được điều chỉnh chất lượng tăng dần (QALY)	Tỷ lệ chi phí hiệu quả gia tăng (ICER)
Bệnh nhân chưa xơ gan đủ điều kiện điều trị bằng interferon			
Sofosbuvir cộng với velpatasvir so với peginterferon cộng với ribavirin (các thuốc so sánh khác bị loại trừ do ưu thế hoặc ưu thế mở rộng)	£29,872	1,24	£24,090
Đủ điều kiện interferon, điều trị ngay thơ, xơ gan			
Sofosbuvir cộng với velpatasvir so với sofosbuvir cộng với peginterferon cộng với ribavirin	£997	0,11	£9,064
Interferon không đủ điều kiện, điều trị ngay thơ, không xơ gan			
Sofosbuvir cộng với velpatasvir so với không điều trị (sofosbuvir cộng với daclatasvir cộng với ribavirin bị sofosbuvir cộng với velpatasvir chiếm ưu thế)	£23.504	4,41	£5,330
Interferon không đủ điều kiện, điều trị ngay thơ, xơ gan			
Sofosbuvir cộng với velpatasvir so với không điều trị (sofosbuvir cộng với daclatasvir cộng với ribavirin bị chi phối bởi sofosbuvir cộng với velpatasvir)	£24.934	4,84	£5,152
Interferon- không đủ điều kiện, đã từng điều trị, không bị xơ gan			
Sofosbuvir cộng với velpatasvir so với không điều trị (sofosbuvir cộng với daclatasvir cộng với ribavirin và sofosbuvir cộng với ledipasvir đều bị sofosbuvir cộng với velpatasvir chiếm ưu thế)	£25,058	3,61	£6,941
Không đủ điều kiện interferon, đã từng điều trị, xơ gan			
Sofosbuvir cộng với velpatasvir so với không có chi phối trị sofosbuvir cộng với ledipasvir bị bởi sofosbuvir cộng với velpatasvir	£24.431 (điều	4.33	£5,642

<https://nhathuocgan.com/>

Công ty cũng trình bày kết quả từ phân tích theo cặp (chứ không phải tăng dần) đối với nhóm đủ điều kiện interferon, chưa từng điều trị, không mắc bệnh xơ gan so với nhóm mà họ coi là nhóm so sánh chính (sofosbuvir cộng với peginterferon cộng với ribavarin). Điều này dẫn đến chi phí mỗi QALY là £6.118 trên cơ sở mức tăng QALY là 0,14 và chi phí gia tăng là £868.

Phân tích độ nhạy xác định cho thấy kết quả tương đối ổn định đối với những bệnh nhân đã từng điều trị, duy trì ở mức dưới 15.000 bảng Anh mỗi QALY. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân chưa từng điều trị, phân tích độ nhạy cho thấy ICER đặc biệt nhạy cảm với chi phí của phác đồ điều trị và SVR giả định. Phân tích độ nhạy đối với nhóm không bị xơ gan, đủ điều kiện điều trị bằng interferon so với peginterferon cộng với ribavarin vẫn ở mức dưới £30.000 mỗi QALY ngoại trừ khi sự khác biệt về hiệu quả của SVR thay đổi, dẫn đến ICER là £33.461. Chống lại sofosbuvir cộng với peginterferon cộng với ribavarin, ICER đã tăng lên mức tối đa là 46.630 bảng Anh khi SVR của sofosbuvir cộng với velpatasvir giảm từ 99,6% xuống 95,6%. Ở những bệnh nhân xơ gan chưa từng điều trị, sofosbuvir cộng với velpatasvir bị sofosbuvir cộng với peginterferon cộng với ribavarin chiếm ưu thế khi SVR của phác đồ so sánh tăng từ 91,3% lên 98,88% hoặc khi SVR của sofosbuvir cộng với velpatasvir giảm từ 93,2% xuống 83,4%.

Một số điểm yếu hoặc sự không chắc chắn đã được ghi nhận trong phân tích: •

Phân tích được thực hiện bằng những so sánh gián tiếp ngẫu nhiên và do đó có sự không chắc chắn liên quan đến hiệu quả tương đối của chế độ điều trị mới so với các phương pháp điều trị hiện tại và phân tích độ nhạy cho thấy kết quả rất nhạy cảm. Tỷ lệ SVR giả định cho phác đồ daclatasvir có thể không đại diện cho tỷ lệ đạt được trong thực tế, vì EMA đã gợi ý rằng tỷ lệ này sẽ cao hơn tỷ lệ với phác đồ sofosbuvir cộng với ribavirin (tức là lớn hơn 82% đến 92%). Do đó, tỷ lệ chi phí-hiệu quả liên quan đến so sánh này có thể không chắc chắn hơn. Tuy nhiên, do chi phí cao hơn liên quan đến phác đồ daclatasvir, có khả năng là ngay cả khi giả định SVR tương đương với tỷ lệ của sofosbuvir cộng với velpatasvir, thì sofosbuvir cộng với velpatasvir sẽ vẫn có hiệu quả về mặt chi phí.

- Phân tích trường hợp cơ sở giả định lợi ích đạt được trong điều trị đối với chế độ điều trị so với tổn thất hữu ích đối với các phương pháp điều trị khác. Tuy nhiên, việc loại bỏ các tác dụng điều trị chỉ gây ra sự gia tăng nhỏ trong ICER, do thời gian điều trị tương đối ngắn trong bối cảnh mô hình trọn đời. Ví dụ, ở những bệnh nhân chưa bị xơ gan, chưa đủ điều kiện điều trị bằng interferon, ICER so với peginterferon cộng với ribavirin đã tăng lên 25.315 bảng Anh.
- Như đã lưu ý, phân tích giả định tỷ lệ chuyển đổi từ trạng thái không xơ gan sang trạng thái xơ gan còn bù cao hơn so với những gì đã thấy trong các bản đề trình SMC trước đây; công ty đã làm rõ rằng điều này dựa trên tìm kiếm tài liệu cập nhật. Công ty được yêu cầu cung cấp một số phân tích độ nhạy bổ sung để cho thấy tác động của việc thay đổi giả định này thành giá trị đã thấy trong các đánh giá trước đó. Điều này dẫn đến sự gia tăng ICER, đáng chú ý nhất là ở những bệnh nhân chưa từng điều trị xơ gan, trong đó ICER so với peginterferon cộng với ribavirin đã tăng lên £39,837, với các ICER khác tăng lên trong khoảng từ £10k đến £13k. Mặc dù việc sử dụng nguồn dữ liệu cập nhật là hợp lý nhưng cần lưu ý rằng việc lựa chọn giá trị sẽ ảnh hưởng đến kết quả.
- Phân tích giả định thời gian điều trị 12 tuần không được cấp phép đối với một số đối tượng so sánh. Tuy nhiên, các chuyên gia lâm sàng của SMC đã chỉ ra rằng thời gian điều trị ngắn hơn sẽ được áp dụng trong thực hành lâm sàng. Ngoài ra, cần lưu ý rằng mô hình kinh tế đã không xem xét phác đồ sofosbuvir cộng với velpatasvir cộng với ribavirin trong 24 tuần ở những bệnh nhân trước đây đã thất bại trong điều trị bằng phác đồ có chứa NS5A và do đó hiệu quả chi phí của chế độ này chưa được đánh giá.

Bất chấp những điểm yếu hoặc sự không chắc chắn này, trường hợp kinh tế đã được chứng minh.

Tóm tắt sự tham gia của bệnh nhân và cộng đồng

Thông tin sau đây phản ánh quan điểm của các Nhóm bệnh nhân được chỉ định.

- Chúng tôi đã nhận được đề trình của nhóm bệnh nhân từ Tổ chức Viêm gan C và Viêm gan Scotland.
- Quý Tín thác Viêm gan C đã nhận được 50% tài trợ của công ty dược phẩm trong hai năm qua, bao gồm cả từ công ty nộp đơn. Viêm gan Scotland đã nhận được 0,85% tài trợ của công ty dược phẩm trong hai năm qua, nhưng không nhận được khoản tài trợ nào từ công ty nộp đơn.
- Viêm gan C là một loại virus lây truyền qua đường máu, chủ yếu lây nhiễm vào các tế bào gan. Điều này có thể dẫn đến viêm và tổn thương đáng kể cho gan. Tổn thương gan có nghĩa là những người mắc bệnh có thể bị suy nhược nghiêm trọng. Đây là một căn bệnh bị kỳ thị đáng kể và có thể ảnh hưởng đến khả năng có việc làm. Tất cả những yếu tố này có nghĩa là việc chẩn đoán có thể có tác động tàn phá đối với bệnh nhân, gia đình và người chăm sóc họ.
- Viêm gan C có thể chữa khỏi nhưng các liệu pháp điều trị khác nhau về hiệu quả và khả năng dung nạp. Phác đồ điều trị hiện nay kéo dài và đặc biệt là phác đồ điều trị có chứa interferon có tác dụng phụ đáng kể. Không phải tất cả bệnh nhân đều có thể chịu đựng được chúng.
- Sofosbuvir cộng với velpatasvir mang lại phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh Viêm gan C. Đây là chế độ điều trị bằng đường uống với thời gian điều trị ngắn hơn và ít tác dụng phụ có thể chấp nhận được. Ít cần phải đến bệnh viện thường xuyên hơn và giảm số lần xét nghiệm máu trong quá trình điều trị, điều này cho phép nhiều bệnh nhân được điều trị hơn mà không bị gián đoạn đáng kể đến công việc và cuộc sống gia đình của họ.

Thông tin bổ sung: hướng dẫn và giao thức

Vào tháng 12 năm 2015, Cơ quan Cải thiện Y tế Scotland và Dịch vụ Quốc gia NHS Scotland đã công bố Hướng dẫn Lâm sàng Quốc gia về điều trị HCV ở người lớn, phiên bản 2.0. Đối với bệnh nhân nhiễm GT3, có hoặc không có xơ gan, nên dùng sofosbuvir, peginterferon cộng với ribavirin trong 12 tuần. Đối với những người có tải lượng virus thấp và bị xơ hóa từ nhẹ đến trung bình, peginterferon cộng với ribavirin trong 16 đến 24 tuần được khuyến nghị là một lựa chọn. Phác đồ không có interferon trong 12 tuần sofosbuvir, daclatasvir cộng với ribavirin và 12 tuần ledipasvir, sofosbuvir cộng với ribavirin được khuyến nghị là lựa chọn cho những bệnh nhân xơ gan không đủ điều kiện sử dụng interferon. Phác đồ có chứa ledipasvir cũng được khuyến nghị lựa chọn đầu tiên cho những bệnh nhân không đủ điều kiện điều trị bằng interferon mà không bị xơ gan, trong khi chế độ có chứa daclatasvir được khuyến nghị làm điều trị bậc hai cho những bệnh nhân này nếu họ mắc Metavir F3.11

Vào tháng 7 năm 2013, Mạng lưới Hướng dẫn Liên trường Scotland (SIGN) đã ban hành ấn phẩm số 133: quản lý viêm gan C. Những hướng dẫn này có trước DAA cho GT3.12

Vào tháng 2 năm 2016, Hiệp hội Tiêu hóa Anh đã công bố các khuyến nghị điều trị đồng thuận để quản lý bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính. Những khuyến nghị này khuyến nghị dùng peginterferon alpha cộng với ribavirin trong 24 tuần đối với bệnh nhân bị xơ hóa lần đầu điều trị Metavir \leq F3 và 12 tuần sofosbuvir, peginterferon alpha cộng với ribavirin cho tất cả các bệnh nhân khác

<https://nhathuocgan.com/>

(tức là người chưa từng điều trị bệnh xơ gan và bệnh nhân có kinh nghiệm điều trị). Sofosbuvir, daclatasvir ± ribavirin trong 12 tuần được khuyến nghị cho những bệnh nhân không đủ điều kiện dùng interferon, chưa từng điều trị và đã từng điều trị và bị xơ hóa do Metavir F3 hoặc xơ gan.13

Thông tin bổ sung: bộ so sánh

Nhiều phác đồ khác nhau đã được cấp phép để điều trị HCV mạn tính GT3 và được trình bày chi tiết trong bảng dưới đây. Hướng dẫn quốc gia¹¹ đưa ra các khuyến nghị về phương pháp điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân dựa trên phương pháp điều trị trước đó, tình trạng xơ gan và khả năng hội đủ điều kiện sử dụng interferon. Những điều này đã được tóm tắt ở trên.

Chi phí của bộ so sánh có liên quan

Thuốc	Phác đồ liều lượng	Chi phí mỗi khóa học (£)
Sofosbuvir plus velpatasvir	400mg/100mg uống mỗi ngày một lần trong 12 tuần	38.980
Sofosbuvir plus velpatasvir Ribavirin	400mg/100mg uống mỗi ngày một lần trong 12 tuần 1.000 đến 1.200 mg uống mỗi ngày một lần trong 12 tuần	39.783
Sofosbuvir plus velpatasvir Ribavirin	400mg/100mg uống mỗi ngày một lần trong 24 tuần 1.000 đến 1.200 mg uống mỗi ngày một lần trong 24 tuần	79.566
Sofosbuvir Daclatasvir Ribavirin	400mg uống một lần mỗi ngày trong 24 tuần 60mg uống một lần mỗi ngày trong 24 tuần 1.000 đến 1.200mg uống một lần mỗi ngày trong 24 tuần	120.609*
Sofosbuvir plus ledipasvir Ribavirin	400mg/90mg uống một lần mỗi ngày trong 24 tuần 1.000 đến 1.200mg uống một lần mỗi ngày trong 24 tuần	79.567**
Sofosbuvir Daclatasvir	400mg uống một lần mỗi ngày trong 12 tuần 60mg uống một lần mỗi ngày trong 12 tuần	59.501
Sofosbuvir Peginterferon alpha 2a Ribavirin	400mg uống một lần mỗi ngày trong 12 tuần 180microgram SC một lần mỗi tuần trong 12 tuần 1.000 đến 1.200mg uống một lần mỗi ngày trong 12 tuần	37.279
Peginterferon alpha 2a Ribavirin	180microgram SC một lần mỗi tuần trong 24 tuần 1.000 đến 1.200mg qua đường uống một lần mỗi ngày trong 24 tuần	4,593

Liều dùng để so sánh chung và không hàm ý sự tương đương về mặt điều trị. Chi phí được lấy từ eVadis vào ngày 3 tháng 7 năm 2016, ngoại trừ sofosbuvir cộng với velpatasvir, được lấy từ biểu mẫu đánh giá sản phẩm mới. Chi phí dựa trên trọng lượng cơ thể là 70kg, tương đương với liều ribavirin 1.000mg mỗi ngày. Chi phí của các khóa học 12 tuần không có giấy phép sẽ là * £60,304 và ** £39,784.SC = tiêm dưới da.

<https://nhathuocgan.com/>

Thông tin bổ sung: tác động ngân sách

Công ty dự trình ước tính sẽ có 623 bệnh nhân đủ điều kiện điều trị bằng sofosbuvir cộng với velpatasvir trong tất cả các năm. Tỷ lệ hấp thu ước tính là 96% vào năm 1 (598 bệnh nhân), giảm xuống còn 76% vào năm 5 (474 bệnh nhân).

Tác động tổng thể đến ngân sách thuốc men được ước tính là 23 triệu bảng Anh trong năm 1 và 18 triệu bảng Anh vào năm thứ 5. Vì thuốc được cho là sẽ bị thay thế nên tác động ròng lên ngân sách thuốc men ước tính là 8 triệu bảng Anh trong năm 1 và 7 triệu bảng Anh trong năm 5.

<https://nhathuocgan.com/>

Người giới thiệu

Các tài liệu tham khảo được chú thích dưới đây đã được cung cấp cùng với bài nộp.

1. Khoa học Gilead. Tóm tắt đặc tính sản phẩm cho Epclusa® , cập nhật lần cuối vào ngày 13 tháng 7 năm 2016 2. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir và Velpatasvir điều trị nhiễm trùng HCV Genotype 2 và 3. N Tiếng Anh J Med 2015; 373(27): 2608-17.
3. *Tự tin thương mại.
4. Curry MP, O'Leary JG, Bzowel N, và cộng sự. Sofosbuvir và velpatasvir điều trị HCV ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Tiếng Anh J Med Mới 2015; 373(27): 2618-28.
5. Wyles D, Brau N, Kottlilil S, và cộng sự. Sofosbuvir/Velpatasvir trong 12 tuần ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV và HIV-1: nghiên cứu ASTRAL-5. Trình bày tại EASL, Barcelona. Ngày 13-17 tháng 4 năm 2016.
6. Khoa học Gilead. Tóm tắt đặc tính sản phẩm của Harvestoni® , cập nhật lần cuối vào ngày 26 tháng 4 2016.
7. Bristol-Myers Squibb. Tóm tắt đặc tính sản phẩm Daklinza® , cập nhật lần cuối vào ngày 29 tháng 6 2016.
8. Cơ quan Dược phẩm Châu Âu. Hướng dẫn đánh giá lâm sàng các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp dùng để điều trị viêm gan C mãn tính, EMEA/CHMP/EWP/30039/2008, ngày 01 tháng 11 năm 2009.
9. Cơ quan Dược phẩm Châu Âu. Dự thảo sửa đổi hướng dẫn về đánh giá lâm sàng các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp nhằm điều trị bệnh viêm gan C mãn tính, EMEA/CHMP/EWP/30039/2008, Rev 1, ngày 23 tháng 6 năm 2016.
10. Cơ quan Dược phẩm Châu Âu. Báo cáo đánh giá công khai của Châu Âu đối với Epclusa® , báo cáo đánh giá của Ủy ban Sản phẩm Thuốc dùng cho Con người (CHMP) EMA/399285/2016, ngày 26 tháng 5 năm 2016.
11. Cải thiện Y tế Scotland. Hướng dẫn Lâm sàng Quốc gia về điều trị HCV ở người lớn phiên bản 2.0, 2015. Có tại <http://www.documents.hps.scot.nhs.uk/bbvsti/hepatitis-c/guidance/national-clinical-guidelines-Treatment-hepatitis-c-in-nguoi-lon-2015.pdf>.
12. Mạng lưới hướng dẫn liên trường của Scotland. Ấn phẩm số 133: Quản lý bệnh viêm gan C, tháng 7 năm 2013.
13. Hiệp hội Tiêu hóa Anh. Khuyến nghị điều trị để quản lý bệnh nhân Nhiễm HCV mãn tính, tháng 2 năm 2016.

Đánh giá này dựa trên dữ liệu do công ty nộp đơn nộp cho đến ngày 16 tháng 9 năm 2016.

*Thỏa thuận giữa Hiệp hội Công nghiệp Dược phẩm Anh (ABPI) và SMC về hướng dẫn phát hành dữ liệu công ty vào phạm vi công cộng trong quá trình đánh giá công nghệ y tế:
http://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Policy_statements/Policy_Statements

Giá thuốc là giá có sẵn tại thời điểm giấy tờ được cấp cho SMC xem xét.

SMC biết rằng đối với một số sản phẩm chỉ dành cho bệnh viện, các hợp đồng cấp quốc gia hoặc địa phương có thể áp dụng cho các sản phẩm so sánh có thể giảm đáng kể chi phí mua lại của Ban Y tế.

Các giá hợp đồng này mang tính tin cậy mang tính thương mại và không thể được công bố rộng rãi, kể cả thông qua Tài liệu tư vấn chi tiết của SMC. Do đó, Ủy ban Thuốc và Điều trị Khu vực cũng như Ban NHS được yêu cầu xem xét giá hợp đồng khi xem xét tư vấn về các loại thuốc được SMC chấp nhận.

<https://nhathuocgan.com/>

Bối cảnh tư vấn:

Không được sử dụng phần nào của lời khuyên này nếu không trích dẫn đầy đủ toàn bộ lời khuyên.

Lời khuyên này thể hiện quan điểm của Hiệp hội Thuốc Scotland và được đưa ra sau khi xem xét và đánh giá cẩn thận các bằng chứng sẵn có. Nó được cung cấp để thông báo những cân nhắc của Ủy ban Thuốc & Điều trị Khu vực và Hội đồng NHS ở Scotland trong việc xác định các loại thuốc để sử dụng tại địa phương hoặc đưa vào danh mục thuốc của địa phương. Lời khuyên này không vượt quá trách nhiệm cá nhân của các chuyên gia y tế trong việc đưa ra quyết định khi thực hiện đánh giá lâm sàng trong trường hợp của từng bệnh nhân, có tham khảo ý kiến của bệnh nhân và/hoặc người giám hộ hoặc người chăm sóc.