

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ВЕЛПАНАТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 400 мг/100 мг МНН – Sofosbuvir and velpatasvir

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Гепатит С є захворюванням печінки, спричиненим інфекцією вірусом гепатиту С. Його тяжкість може варіюватися від легкого захворювання, що триває кілька тижнів, до серйозної хвороби, що триває упродовж усього життя і призводить до смерті. Гепатит С зазвичай поширюється шляхом потрапляння крові особи, інфікованої вірусом гепатиту С, до організму неінфікованої людини. Сьогодні багато людей отримують ВГС-інфекцію через загальноживані голки та інше обладнання для введення наркотиків. Гепатит С може бути гострим чи хронічним. Хронічна ВГС-інфекція є серйозним захворюванням, що може призвести до рубцювання печінки (цирозу печінки), незворотних захворювань печінки (наприклад, термінальної стадії захворювань печінки) та/або раку печінки.

Приблизно 170 мільйонів людей у всьому світі страждають від ВГС-інфекції та 3-4 мільйони заражаються ВГС щороку. Число людей з ВГС-інфекцією варіюється у різних частинах світу. Найвищу розповсюдженість ВГС-інфекції відзначають у країнах Африки та Азії. Нижчу розповсюдженість ВГС-інфекції відзначають у країнах Північної Америки, Західної Європи та Австралії. Як правило, число людей з хронічною ВГС-інфекцією збільшується з віком, число жінок з хронічною ВГС-інфекцією є нижчим за число чоловіків з хронічною ВГС-інфекцією, а число людей з хронічною ВГС-інфекцією африканського походження перевищує число білих хворих європейського чи латиноамериканського походження.

Хоча захворювання печінки, пов'язані з ВГС, є провідною причиною смерті дорослих та основною причиною трансплантацій печінки у багатьох розвинених країнах, переважна більшість носіїв помирають з, а не від цієї інфекції. Щороку у всьому світі відзначають аж 500 000 смертей від захворювань, пов'язаних із гепатитом С, у тому числі від цирозу печінки та раку печінки.

За оцінками, 71,1 мільйон чоловік хронічно інфіковані вірусом гепатиту С (ВГС). Глобальна захворюваність ВГС становила 23,7 випадків на 100 000 населення (95% інтервал невизначеності 21,3-28,7) в 2015 році, при цьому в 2015 році було діагностовано 1,75 мільйонів нових випадків зараження ВГС. Найбільш поширені інфекції в світі з генотипами ВГС 1 (44% випадків), 3 (25% випадків) і 4 (15% випадків). Передача ВГС найчастіше пов'язана з прямим підшкірним впливом крові шляхом переливання крові, ін'єкцій, пов'язаних з охороною здоров'я, та вживанням ін'єкційних наркотиків. До ключових груп високого ризику належать люди, які вживають наркотики, чоловіки, які займаються сексом з чоловіками, та ув'язнені.

Приблизно у 10-20% людей, які хронічно інфіковані ВГС, розвиваються ускладнення, такі як цироз печінки, печінкова недостатність і гепатоцелюлярна карцинома протягом 20-30 років. Противірусна терапія прямої дії в даний час виліковує, але, за оцінками, тільки 20% людей з гепатитом С знають свій діагноз, і тільки 15% з них з відомим гепатитом С пройшли лікування. Підвищена діагностика і зв'язок з лікуванням завдяки загальному доступу до недорогих засобів діагностики в місцях надання медичної допомоги і пангенотипічної противірусної терапії прямої дії вкрай важливі для досягнення цільових показників ВОЗ до 2030 року.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Безпека та ефективність Велпатасвіру / Софосбувіру

Софосбувір + Велпатасвір 25/100 мг +/- Рибавірин використовувались у програмі фази 2, тоді як фіксовану дозу Софосбувір / Велпатасвір (400/100 мг) використовували у чотирьох дослідженнях фази 3. Спеціалізовані дослідження були проведені для генотипу 2, генотипу 3 (найбільш проблемний генотип із режимами, що не містять інтерферон (IFN)) та для спеціальної популяції з декомпенсованим цирозом. Загальна кількість зарахованих пацієнтів становила 2603; 1302 у фазі 3, 802 у фазі 2 та 499 у фазі 1.

Фаза 2 досліджень оцінювала Софосбувір 400 мг з Велпатасвіром 25 мг або 100 мг +/- Рибавірин протягом 8 або 12 тижнів. Високі показники SVR12 були досягнуті за всіма генотипам ВГС у суб'єктів, які отримували Софосбувір 400 мг + Велпатасвір 100 мг протягом 12 тижнів. При 12-тижневої терапії Софосбувір + Велпатасвір в цьому дослідженні не було очевидної різниці в показниках лікування при дозі Велпатасвір 25 або 100 мг. Таким чином, результати, отримані в дослідженнях фази 2, підтверджують оцінку Софосбувір / Велпатасвір 400/100 мг протягом 12 тижнів в дослідженнях фази 3.

У дослідженні ASTRAL-1 625 пацієнтів були рандомізовані в різні групи лікування, з яких 624 проходили лікування. З цих 622/624 пацієнтів завершили дослідження лікування. На практиці все пацієнти приходили на контрольні огляди (включаючи 12 тижнів після терапії). Рандомізація в групу плацебо включала 116 пацієнтів, кожен з яких отримав плацебо. Частота SVR12 була високою і однорідною по генотипам, незалежно від досвіду лікування, статусу цирозу та інших вихідних характеристик. Все, крім 2 пацієнтів в активних групах, що не досягли SVR12, випробували вірусологічний рецидив.

У дослідженні ASTRAL-2 269 пацієнтів були рандомізовані і 266 були проліковані. Все, крім двох пацієнтів, завершили дослідження. На практиці все пацієнти приходили на контрольні огляди (включаючи 12 тижнів після терапії). Софосбувір / Велпатасвір вище Софосбувір + Рибавірин 24 тижні для основної кінцевої точки.

У дослідженні ASTRAL-3, 552 пацієнти загалом були рандомізовані і отримали лікування. У групі Софосбувір / Велпатасвір 275/277 завершили дослідження лікування в порівнянні з 254/275 в групі Софосбувір + Рибавірин. Софосбувір / Велпатасвір 12 тижнів вище Софосбувір + Рибавірин 24 тижні для основної кінцевої точки.

Таким чином, дослідження у декомпенсованих пацієнтів з СРТ класу В цирозом печінки (ASTRAL-4) служить важливим орієнтиром. У цьому дослідженні Софосбувір / Велпатасвір (без рибавірину) протягом 12 тижнів давали високі результати ефективності у цих дуже хворих пацієнтів з генотипами, відмінними від 3. Отже, дослідження ASTRAL-4 можна розглядати як таке, що підтримує ефективність при важкому компенсованому цирозі.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Вірологічна недостатність у пацієнтів з генотипом 3 та декомпенсованим або важким компенсованим цирозом, що в даний час залишає цих важкохворих пацієнтів без чітких ефективних варіантів відновлення лікування. Повний вплив цього невідомий.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Тяжка брадикардія та блокада серця при	Спостерігалися випадки тяжкої брадикардії та блокади серця коли Велпатасвір/Софосбувір застосовувався	Аміодарон слід застосовувати пацієнтам, які приймають Велпатасвір/Софосбувір лише

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
одночасному застосуванні аміодароном	з аміодароном з чи без інших лікарських засобів, що зменшують частоту серцевих скорочень	коли інші альтернативні антиаритмічні методи лікування не переносяться або протипоказані. Рекомендується проводити тривалий моніторинг стану пацієнтів. Всім пацієнтам, які отримують софосбувір та велпатасвір в комбінації з аміодароном з чи без інших лікарських засобів, що зменшують частоту серцевих скорочень, необхідно повідомити про симптоми брадикардії та блокади серця, та негайно звернутися за медичною допомогою, якщо симптоми наявні.
Реактивація ВГВ-інфекції пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВГС	Випадки реактивації ВГВ (HBV), деякі з них летальні, спостерігалися підчас або після лікування противірусними препаратами прямої дії.	Скринінг ВГВ-інфекції необхідно проводити серед усіх пацієнтів перед початком лікування. Пацієнти з коінфекцією ВГВ/ВГС піддаються ризику реактивації ВГВ-інфекції та таким чином повинні знаходитися під спостереженням та проходити лікування відповідно до існуючих клінічних рекомендацій. Запропонуйте постачальнику медичних послуг / лікарю і пацієнту ознайомитися з відповідним розділом (розділами) «Коротка характеристика лікарського засобу» (SmPC) і «Інформаційний лист для пацієнта» (PIL) відповідно. Негайно зверніться до лікаря, якщо пацієнт має або підозрює будь-яку з серйозних інфекцій.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (включаючи причину чому це вважається потенційним ризиком)
-------	--

Рецидив ГЦК	Про ГЦК повідомлялося у деяких пацієнтів, які раніше мали ГЦК при прийомі ліків, що використовуються для лікування вірусу гепатиту С (противірусні препарати прямої дії). Неясно, чи підвищують противірусні препарати прямої дії проти гепатиту С ризик повернення ГЦК у пацієнтів, які раніше перенесли ГЦК. Ризик ще не підтверджений. Фактори ризику, пов'язані з рецидивом ГЦК, включають високі рівні альфа-фетопроतेїну (АФП) до лікування ГЦК, розмір первинної пухлини і кількість первинних пухлин. Ризик рецидиву також буде залежати від методу, який використовується для лікування первинної пухлини.
Виявлення ГЦК	У деяких пацієнтів розвинулася ГЦК під час прийому препаратів, що використовуються для лікування вірусу гепатиту С (противірусні препарати прямої дії). ГЦК - відоме ускладнення вірусу гепатиту С, особливо при наявності запущених захворювань печінки. Незрозуміло, чи підвищують ризик розвитку гепатиту С противірусні препарати прямої дії, чи ні. Ризик ще не підтверджений. Наявність цирозу є основним фактором ризику розвитку ГЦК у пацієнтів з ХГС. Додаткові фактори ризику розвитку ГЦК у пацієнтів з ХГС: літній вік, чоловіча стать, вживання алкоголю у великих кількостях, діабет, ожиріння, куріння і ВГВ-коінфекція. Клінічні фактори, що впливають на ризик розвитку ГЦК, включають виражений фіброз печінки, зниження кількості тромбоцитів і рівень альбуміну; більш високі рівні лужної фосфатази і альфа-фетопроतेїну; і наявність варикозного розширення вен стравоходу. У пацієнтів з ХГС, які отримували лікарські засоби прямої дії, наявність цирозу і неефективного лікування були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ГЦК заново; лікування лікарськими засобами прямої дії з або без інтерферону (IFN) не було фактором ризику розвитку ГЦК заново.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека у вагітних жінок	Якщо Велпатасвір призначається з рибавірином, комбінований режим протипоказаний вагітним жінкам та чоловікам, чиї жінки вагітні. Зверніться до інформації про призначення рибавірину для отримання додаткової інформації про ризики, пов'язані з використанням рибавірину під час вагітності. Немає достатніх даних про людину, щоб встановити, чи не викликає Велпатасвір ризик для наслідків вагітності.
Утворення резистентності	У пацієнтів, у яких лікування Велпатасвіром / софосбувіром виявилось неефективним, в більшості випадків спостерігається відбір мутацій стійкості до NS5A, які істотно знижують сприйнятливість до Велпатасвіру. Обмежені дані вказують на те, що такі мутації NS5A не повертаються при тривалому спостереженні. В даний час немає даних, що підтверджують

	<p>ефективність повторного лікування пацієнтів, у яких лікування Велпатасвіром / софосбувіром з подальшим режимом, який містить інгібітор NS5A виявилось безрезультатним.</p> <p>Аналогічно, в даний час немає даних, що підтверджують ефективність інгібіторів протеази NS3 / 4A у пацієнтів, у яких попередня терапія раніше виявилася неефективною, яка включала інгібітор протеази NS3 / 4A. Таким чином, такі пацієнти можуть залежати від інших класів лікарських засобів для очищення інфекцій ВГС.</p>
Безпека у пацієнтів з попереднім лікуванням ГЦК	Необхідність заходів щодо мінімізації ризиків буде переоцінена після наявності результатів дослідження щодо рецидиву ГЦК.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції щодо їх медичного застосування, що містять інформацію про вживання препарату, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи безпеки, що містяться в цьому документі, відомі як звичайні заходи для мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів для мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Не застосовується