

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

Chuyên khảo thuốc quốc gia

Tháng 11 năm 2014

Dịch vụ quản lý lợi ích nhà thuốc VA, Ban tư vấn y tế,
Điều hành Dự án sĩ VISN và Văn phòng Y tế Công cộng

Mục đích của chuyên khảo thuốc của VA PBM Services là cung cấp đánh giá thuốc toàn diện để đưa ra quyết định về danh mục thuốc. Cập nhật sẽ được thực hiện khi dữ liệu lâm sàng mới đảm bảo thảo luận bổ sung về danh mục thuốc. Tài liệu sẽ được đưa vào phần Lưu trữ khi thông tin được coi là không còn cập nhật.

Thông tin phê duyệt của FDA1

Sự miêu tả/ Cơ chế hoạt động	Ledipasvir/sofosbuvir là sự kết hợp liều cố định của hai loại thuốc chống vi rút tác dụng trực tiếp có cơ chế tác dụng khác nhau. Ledipasvir là chất ức chế NSSA trong khi sofosbuvir là chất ức chế NSSB polymerase tương tự nucleotide.
(Các) chỉ định được xem xét trong tài liệu này	Ledipasvir/sofosbuvir được chỉ định để điều trị nhiễm viêm gan C mãn tính kiểu gen 1 ở người lớn.
(Các) dạng bào chế Dự ới Ôn tập	Viên kết hợp liều cố định chứa 90 mg ledipasvir và 400 mg sofosbuvir
REMS	KHÔNG CÓ NHỚ
Đánh giá mang thai	Mang thai loại B

Tóm tắt điều hành1

Hiệu quả	<ul style="list-style-type: none"> Ledipasvir/sofosbuvir đã được đánh giá trong ba nghiên cứu nhân mở, ngẫu nhiên Giai đoạn 3 được thực hiện trên bệnh nhân HCV kiểu gen 1 mắc bệnh gan còn bù có hoặc không có xơ gan. Trong hai thử nghiệm, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng ledipasvir/sofosbuvir có hoặc không có ribavirin trong 12 hoặc 24 tuần. Trong thử nghiệm khác, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng ledipasvir/sofosbuvir có hoặc không có ribavirin trong 8 tuần hoặc ledipasvir/sofosbuvir trong 12 tuần. Tiêu chí chính về hiệu quả là đáp ứng virus bền vững (SVR) sau 12 tuần điều trị. Ledipasvir/sofosbuvir có hoặc không có ribavirin đạt được SVR trong khoảng 94-99%. SVR không khác nhau ở những bệnh nhân dùng ledipasvir/sofosbuvir có hoặc không có ribavirin.
Sự an toàn	<ul style="list-style-type: none"> Dữ liệu an toàn tổng hợp của ledipasvir/sofosbuvir có sẵn từ ba thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 3. Các phản ứng phụ thường gặp nhất (>10%) là mệt mỏi và đau đầu.
Tác động tiềm tàng	<ul style="list-style-type: none"> Ledipasvir/sofosbuvir là chế độ điều trị không có interferon được FDA chấp thuận dành cho bệnh nhân mắc HCV Genotype 1 mạn tính. Thuốc này có sẵn dự ới dạng kết hợp liều cố định của ledipasvir/sofosbuvir được dùng một lần mỗi ngày trong 8, 12 hoặc 24 tuần tùy thuộc vào đặc điểm bệnh nhân.

Lý lịch

Mục đích xem xét	Mục đích của việc đánh giá là đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sự kết hợp liều cố định giữa ledipasvir/sofosbuvir.	
Các lựa chọn điều trị khác	<p>Các lựa chọn thay thế trong công thức cho chế độ điều trị không có interferon cho bệnh nhân HCV Kiểu gen 1</p> <p>Sofosbuvir cộng với simeprevir</p>	<p>Những ý kiến khác</p> <p>2 viên mỗi ngày một lần (tức là không phải sản phẩm kết hợp liều cố định)</p> <p>Không nên sử dụng Simeprevir cộng với sofosbuvir ở những bệnh nhân đã từng thất bại về mặt virus học với NS3-Phác đồ có chứa chất ức chế protease 4A (ví dụ boceprevir hoặc telaprevir).</p>

Hiệu quả (Chỉ định được FDA chấp thuận)1-4**Tóm tắt tìm kiếm tài liệu**

Tìm kiếm tài liệu được thực hiện trên PubMed/Medline (1966 đến tháng 10 năm 2014) bằng thuật ngữ tìm kiếm ledipasvir và Harvoni. Việc tìm kiếm chỉ giới hạn ở các nghiên cứu được thực hiện trên người và được xuất bản bằng tiếng Anh. Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 quan trọng được công bố trên các tạp chí được bình duyệt cũng được đưa vào.

Đánh giá hiệu quả

Sự chấp thuận của FDA đối với ledipasvir/sofosbuvir dựa trên ba thử nghiệm nhân mở, ngẫu nhiên Giai đoạn 3 (ION-1, ION-2 và ION-3).¹ Các thử nghiệm ION đã đánh giá bệnh nhân HCV kiểu gen 1 mắc bệnh gan còn bù có và không bị xơ gan trong thời gian điều trị 8, 12 hoặc 24 tuần. Tiêu chí chính về hiệu quả là đáp ứng virus bền vững (SVR) sau 12 tuần điều trị Tiêu chí phụ là tái phát (tức là HCV RNA \geq giới hạn định lượng dưới (LLOQ) với 2 giá trị liên tiếp hoặc lần đo cuối cùng sau điều trị có sẵn trong thời gian sau điều trị thời gian sau khi đạt được HCV RNA <LLOQ khi kết thúc điều trị). Tham khảo Bảng 1 để biết SVR theo dữ liệu được cung cấp trong thông tin kê đơn.¹

Vì SVR không khác nhau ở những bệnh nhân dùng ledipasvir/sofosbuvir có hoặc không có ribavirin nên FDA đã không báo cáo các phác đồ có ribavirin trong thông tin kê đơn. Vì vậy, xin lưu ý rằng kết quả từ tất cả các nhánh ngẫu nhiên không được đưa vào thông tin kê đơn. Tham khảo Bảng 2 để biết SVR trong tất cả các nhánh ngẫu nhiên được công bố trong tài liệu về ION-1, ION-2 và ION-3.2-4

Bảng 1. Tóm tắt các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 hỗ trợ chỉ định của FDAa

Phác đồ dân số nghiên cứu ION-1 Bệnh nhân HCV Genotype 1 chưa từng điều trị có hoặc LDV/SOF	SVR12
trong 12 tuần mà không bị xơ gan Các bệnh nhân HCV Genotype 1 đã từng điều trị có hoặc không có xơ gan không gặp phải SVR	210/213 (99%)
ION-2 sau khi dùng peginterferon/ribavirin có hoặc không có	LDV/SOF trong 12 tuần 102/109 (94%) LDV/SOF trong 24 tuần 108/109 (99%)
ION-3 Bệnh nhân HCV Genotype 1 chưa được điều trị không bị xơ gan	Thuốc ức chế protease HCV LDV/SOF trong 8 tuần 202/215 (94%) LDV/SOF trong 12 tuần 208/216 (96%) aSố

liệu báo cáo theo thông tin kê đơn¹; giá trị p cũng như khoảng tin cậy 95% không được báo cáo; LDV/SOF: ledipasvir/sofosbuvir

Bảng 2. Tóm tắt các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 được báo cáo trong tài liệu đã xuất bản2-4

Phác đồ dân số nghiên cứu ION-1 Kiểu gen HCV 1 chưa từng điều trị LDV/	SVR12	KTC 95%
SOF trong 12 tuần bệnh nhân có hoặc không có xơ gan LDV/SOF cộng với ribavirin trong 12 tuần LDV/SOF trong 24 tuần LDV/SOF cộng với ribavirin trong 24 tuần	211/214 (99%) 211/217 (97%) 212/217 (98%) 215/217 (99%)	(96 đến 100) (94 đến 99) (95 đến 99) (97 đến 100)
ION-2 HCV đã từng điều trị Bệnh nhân có kiểu gen 1 có hoặc không có xơ gan nhưng chưa từng trải qua SVR sau peginterferon/ribavirin có hoặc không có chất ức chế protease HCV	LDV/SOF trong 12 tuần LDV/ SOF cộng ribavirin trong 12 tuần LDV/SOF trong 24 tuần LDV/SOF cộng ribavirin trong 24 tuần	102/109 (94%) 107/111 (96%) 108/109 (99%) 110/111 (99%) (87 đến 97) (91 đến 99) (95 đến 100) (95 đến 100)
ION-3 Bệnh nhân có kiểu gen HCV 1 chưa được điều trị và không bị xơ gan	LDV/SOF trong 8 tuần LDV/SOF cộng với ribavirin trong 8 tuần LDV/SOF trong 12 tuần	202/215 (94%) 201/216 (93%) 206/216 (95%) (90 đến 97) (89 đến 96) (92 đến 98)

Chất lượng bằng chứng tổng thể: Cao (Tham khảo Phụ lục A; lưu ý cả ba thử nghiệm lâm sàng quan trọng do Gilead tài trợ); LDV/SOF: ledipasvir/sofosbuvir

ION-1: Bệnh nhân HCV Genotype 1 chưa được điều trị có hoặc không có xơ gan

- Chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1:1 để nhận ledipasvir/sofosbuvir trong 12 tuần, ledipasvir/sofosbuvir cộng với ribavirin trong 12 tuần, ledipasvir/sofosbuvir trong 24 tuần, hoặc ledipasvir/sofosbuvir cộng với ribavirin trong 24 tuần.

- Nhân khẩu học bao gồm độ tuổi trung bình 54 tuổi (khoảng: 18 đến 80); 59% nam giới; 85% da trắng, 12% da đen, 12% gốc Tây Ban Nha; 79% HCV RNA ban đầu ≥ 800.000 IU/mL; 67% Kiểu gen 1a; 70% alen IL28B không C/C (CT hoặc TT); và 16% bị xơ gan.

SVR12	
	ledipasvir/sofosbuvir trong 12 tuần
Tổng thể	210/213 (99%)
kiểu gen	
Kiểu gen 1a	142/145 (98%)
Kiểu gen 1b	67/67 (100%)
Xơ gan	
Không có	176/177 (99%)
Với	32/34 (94%)

Giá trị P không được cung cấp trong thông tin kê đơn

ION-2: Bệnh nhân HCV Genotype 1 đã từng điều trị có hoặc không có xơ gan nhưng không gặp phải SVR sau khi dùng peginterferon/ribavirin có hoặc không có chất ức chế HCV protease1

- Chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1:1 để nhận ledipasvir/sofosbuvir trong 12 tuần, ledipasvir/sofosbuvir cộng với ribavirin trong 12 tuần, ledipasvir/sofosbuvir trong 24 tuần, hoặc ledipasvir/sofosbuvir cộng với ribavirin trong 24 tuần.
- Phân loại theo xơ gan (có hoặc không), kiểu gen HCV (1a so với 1b) và đáp ứng với liệu pháp điều trị HCV trước đó (tái phát/đột phá so với không đáp ứng)
- Nhân khẩu học bao gồm độ tuổi trung bình 57 tuổi (khoảng: 24 đến 75); 65% nam giới; 81% da trắng, 18% da đen, 9% gốc Tây Ban Nha; 89% HCV RNA ban đầu ≥ 800.000 IU/mL; 79% kiểu gen 1a; 88% alen IL28B không C/C (CT hoặc TT); và 20% bị xơ gan. Trong số những đối tượng thất bại với liệu pháp điều trị trước đó, 47% thất bại với phác đồ điều trị bằng peginterferon/ribavirin trong khi 53% thất bại với phác đồ có chứa chất ức chế protease.

Nhóm con	SVR lúc 12 tuần	
	ledipasvir/sofosbuvir 12 week regimen 102/109	ledipasvir/sofosbuvir 24 week regimen 108/109
Tổng thể	(94%)	(99%)
kiểu gen		
Kiểu gen 1a	82/86 (95%)	84/85 (99%)
Kiểu gen 1b	20/23 (87%)	24/24 (100%)
Xơ gan		
Không có	83/87 (95%)	85/86 (99%)
Với	19/22 (86%)	22/22 (100%)
Điều trị HCV trước đó		
PEG/bờ	40/43 (93%)	58/58 (100%)
PI có PEG/sử ờn	62/66 (94%)	49/50 (98%)
Đáp ứng với điều trị trước đó		
Tái phát/đột phá 57/60 (95%)		60/60 (100%)
Ngưng không phản hồi 45/49 (92%)		48/49 (98%)

Giá trị P không được cung cấp trong thông tin kê đơn

ION-3 Bệnh nhân có kiểu gen HCV 1 chưa được điều trị và không bị xơ gan1

- Chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1:1 để nhận ledipasvir/sofosbuvir trong 8 tuần, ledipasvir/sofosbuvir cộng với ribavirin trong 8 tuần, hoặc ledipasvir/sofosbuvir trong 12 tuần.
- Phân loại theo kiểu gen HCV (1a so với 1b)
- Nhân khẩu học bao gồm độ tuổi trung bình 55 tuổi (khoảng: 20 đến 75); 58% nam giới; 78% da trắng, 19% da đen, 6% gốc Tây Ban Nha; 81% HCV RNA ban đầu ≥ 800.000 IU/mL; 80% kiểu gen 1a; và 73% alen IL28B không C/C (CT hoặc TT)
- Công ty dự ợc tiến hành phân tích bổ sung để xác định tác động của HCV RNA cơ bản lên SVR; dựa trên những dữ liệu này, chỉ định dự ợc FDA chấp thuận nêu rõ rằng 8 tuần dùng ledipasvir/sofosbuvir có thể dự ợc xem xét ở những bệnh nhân chưa từng điều trị mà không bị xơ gan với HCV RNA ban đầu <6 triệu IU/mL.

Nhóm con	SVR lúc 12 tuần	
	ledipasvir/sofosbuvir 8 week regimen	ledipasvir/sofosbuvir 12 week regimen
tổng thể	202/215 (94%)	208/216 (96%)
kiểu gen		
Kiểu gen 1a	159/171 (93%)	165/172 (96%)
Kiểu gen 1b	42/43 (98%)	43/44 (98%)
RNA HCV cơ bản		
HCV RNA <6 triệu IU/mL	119/123 (97%)	126/131 (96%)
Tỷ lệ tái phát		
RNA HCV cơ bản		
HCV RNA <6 triệu IU/mL	2/123 (2%)	2/131 (2%)
HCV RNA ≥6 triệu IU/mL	9/92 (10%)	1/85 (1%)

asự khác biệt về SVR giữa các đối tượng dùng ledipasvir/sofosbuvir trong 8 tuần và dùng ledipasvir/sofosbuvir trong 12 tuần là -2,3% (KTC 97,5% -7,2% đến 2,5%).

Tóm tắt hiệu quả -

Ledipasvir/sofosbuvir có hoặc không có ribavirin đạt được SVR trong khoảng 94-99%. SVR không khác nhau ở những bệnh nhân dùng ledipasvir/sofosbuvir có hoặc không có ribavirin; do đó, chỉ định của FDA không có ribavirin.

Tiềm năng sử dụng ngoài nhãn

Phần này không nhằm mục đích quảng cáo bất kỳ việc sử dụng ngoài nhãn nào. Việc sử dụng ngoài nhãn phải dựa trên bằng chứng. Xem VA PBM-MAP và [Hướng dẫn kê đơn "ngoài nhãn" của Trung tâm An toàn Thuốc \(chỉ có trên trang mạng nội bộ VA PBM\)](#). • Bệnh nhân có kiểu gen HCV 3, 4, 5 hoặc 6

An toàn (để biết thêm thông tin chi tiết, hãy tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng gói sản phẩm)^{1,5}

Bình luận

Cảnh báo đóng hộp	• Không có
Chống chỉ định	• Không có
Cảnh báo/Thận trọng	<ul style="list-style-type: none"> Sử dụng ledipasvir/sofosbuvir với thuốc cảm ứng P-gp (ví dụ, rifampin hoặc St. John's wort) không được khuyến khích. Không nên sử dụng ledipasvir/sofosbuvir với các sản phẩm khác có chứa sofosbuvir.

Cần nhắc an toàn

Đánh giá độ an toàn của ledipasvir/sofosbuvir dựa trên dữ liệu tổng hợp từ ba thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 3 trên các đối tượng mắc bệnh viêm gan C mạn tính kiểu gen 1 kèm bệnh gan còn bù (có và không có xơ gan) bao gồm 215, 539 và 326 đối tượng đã dùng ledipasvir/sofosbuvir trong thời gian điều trị. lần lượt là 8, 12 và 24 tuần.

Phản ứng trái ngược

Phản ứng phụ thường gặp	Tỷ lệ mắc ≥10%: mệt mỏi và đau đầu
Tử vong/Phản ứng bất lợi nghiêm trọng	Không có tử vong hợp tử vong nào xảy ra trong các thử nghiệm ở Giai đoạn 2 và 3 được coi là liên quan đến nghiên cứu điều trị của điều tra viên. Trong dân số an toàn ở giai đoạn 3 gộp, 2,6% (51/1952 đối tượng) bệnh nhân nói chung đã gặp phải tác dụng phụ nghiêm trọng (SAE). Tỷ lệ SAE được điều tra viên coi là liên quan đến thuốc nghiên cứu là <1% (5 đối tượng) và như sau: nhức đầu, viêm vôi trứng, huyết khối tĩnh mạch mạc treo và ức chế yếu tố VIII và thiếu máu.
Ngừng thuốc do phản ứng bất lợi	0%, <1% và 1% đối với các đối tượng dùng ledipasvir/sofosbuvir trong 8, 12 và 24 tuần tương ứng.
Phòng thí nghiệm bất thường	<p>Tăng bilirubin: Tăng bilirubin lớn hơn 1,5xULN được quan sát thấy ở 3%, <1% và 2% đối tượng được điều trị bằng ledipasvir/sofosbuvir trong 8, 12 và 24 tuần tương ứng.</p> <p>Tăng lipase: Tăng lipase thoáng qua, không có triệu chứng lớn hơn 3xULN được quan sát thấy ở <1%, 2% và 3% đối tượng được điều trị bằng ledipasvir/sofosbuvir trong 8, 12 và 24 tuần tương ứng.</p> <p>Creatine Kinase: Creatine kinase không được đánh giá trong các thử nghiệm Giai đoạn 3 của</p>

ledipasvir/sofosbuvir. Sự tăng creatine kinase đơn độc, không có triệu chứng (Cấp độ 3 hoặc 4) đã được báo cáo trước đây ở những đối tượng được điều trị bằng sofosbuvir kết hợp với ribavirin hoặc peginterferon/ribavirin trong các thử nghiệm lâm sàng khác.

Tương tác thuốc-thuốc

- Tham khảo thông tin kê đơn trước khi sử dụng phác đồ ledipasvir/sofosbuvir để biết các tương tác thuốc có thể xảy ra.
 - Cả ledipasvir và sofosbuvir đều là cơ chất của chất vận chuyển thuốc P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP); các thuốc gây cảm ứng P-gp mạnh trong ruột (ví dụ rifampin, St. John's wort) có thể làm giảm đáng kể nồng độ sofosbuvir và ledipasvir trong huyết tương. Ledipasvir là chất ức chế chất vận chuyển thuốc P-gp và BCRP và có thể làm tăng sự hấp thu ở ruột các chất nền dùng chung cho các chất vận chuyển này.
 - Ledipasvir/sofosbuvir KHÔNG nên dùng cùng với rifampin, rifabutin, rifapentine, St. John's wort, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, oxcarbazepine, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir, tipranavir/ritonavir, simeprevir hoặc rosuvastatin.
- Các tương tác thuốc đáng kể khác có thể bao gồm:
 - Ledipasvir/sofosbuvir có thể làm tăng nồng độ digoxin khi dùng chung; Khuyến cáo theo dõi điều trị digoxin.
 - Ledipasvir/sofosbuvir có thể làm tăng nồng độ tenofovir khi dùng chung với một số phác đồ kháng vi-rút. Dưới đây là những khuyến nghị từ thông tin kê đơn:
 - Efavirenz/Emtricitabine/tenofovir: theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir
 - Phác đồ có chứa tenofovir và thuốc ức chế protease HIV/ritonavir: Xem xét liệu pháp điều trị HCV hoặc kháng vi-rút thay thế. Nếu cần dùng đồng thời, hãy theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir.
- Độ hòa tan của Ledipasvir giảm khi pH tăng; do đó, các thuốc làm tăng pH dạ dày được cho là có tác dụng giảm nồng độ của ledipasvir.
 - Thuốc kháng axit và thuốc ledipasvir/sofosbuvir cách nhau 4 giờ.
 - Thuốc đối kháng thụ thể H2 có thể được dùng đồng thời hoặc cách nhau 12 giờ.
 - ledipasvir/sofosbuvir với liều không vượt quá liều tương đương với famotidine 40mg hai lần mỗi ngày
 - Có thể dùng liều thuốc ức chế bơm proton tương đương với omeprazole 20mg hoặc thấp hơn với ledipasvir/sofosbuvir trong tình trạng đói.

Đánh giá rủi ro

Tính đến tháng 10 năm 2014 Bình luận

Lời khuyên về sự kiện Sentinel • Không có

Tiềm năng lỗi trông giống/âm thanh giống nhau • Dựa trên đánh giá lâm sàng và đánh giá thông tin LASA từ ba nguồn dữ liệu (Lexi-Comp, First Databank và ISMP Confused Drug

Danh sách tên):

Tên thuốc NME	Lexi-Comp	Đầu tiên Dữ liệu ngân hàng	Đánh giá	lâm sàng ISMP
Ledipasvir/Sofosbuvir 90mg, 400mg tab	Không có	Không có	Không có	Lopinavir Lopinavir/Ritonavir Levemir Sofosbuvir (đơn chất)
thu hoạch	Không có	Không có	Không có	Havrix Sovaldi

Những ý kiến khác

- Không có

Liều lượng và Cách dùng¹

Ledipasvir/sofosbuvir là sự kết hợp liều cố định: Một viên (90mg ledipasvir và 400mg sofosbuvir) uống một lần mỗi ngày, có hoặc không có thức ăn.

Thời gian điều trị dựa trên đặc điểm của bệnh nhân được mô tả trong Bảng dưới đây.

Dân số bao gồm HCV đơn nhiễm hoặc Đồng nhiễm HCV/HIV-1	Tổng thời gian điều trị
Kiểu gen HCV 1	
Chưa từng điều trị mà không bị xơ gan	
HCV RNA trước điều trị <6 triệu IU/mL	12 tuần*
HCV RNA trước điều trị ≥6 triệu IU/mL	12 tuần
Chưa từng điều trị bệnh xơ gan	12 tuần
Có kinh nghiệm điều trị mà không bị xơ gan	12 tuần
Kinh nghiệm điều trị bệnh xơ gan	24 tuần

**8 tuần điều trị có thể được cân nhắc ở những bệnh nhân chưa từng điều trị và không bị xơ gan có HCV RNA trước điều trị <6 triệu IU/mL.

Nhóm đặc biệt (Người lớn)¹

	Bình luận
Người già	<ul style="list-style-type: none"> Thử nghiệm lâm sàng của ledipasvir/sofosbuvir bao gồm 117 đối tượng từ 65 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt tổng thể nào về độ an toàn hoặc hiệu quả được quan sát.
Thai kỳ cho con bú	<ul style="list-style-type: none"> Loại B khi mang thai Người ta không biết liệu ledipasvir/sofosbuvir và các chất chuyển hóa của nó có trong sữa mẹ hay không. Theo PI, lợi ích về sức khỏe và sự phát triển của việc nuôi con bằng sữa mẹ nên được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ và những tác dụng phụ tiềm ẩn đối với trẻ do thuốc hoặc tình trạng
Suy thận	tiềm ẩn của người mẹ. <ul style="list-style-type: none"> Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân đang dùng ledipasvir/sofosbuvir bị suy thận nhẹ hoặc trung bình; ledipasvir/sofosbuvir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nặng (<30mL/phút), bệnh thận giai đoạn cuối hoặc đang chạy thận nhân tạo. Chất chuyển hóa chính của sofosbuvir được bài tiết qua thận và sẽ tích lũy ở những người có eGFR <30 mL/phút. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng.
Suy gan	nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng. <ul style="list-style-type: none"> Không xác định được dữ liệu trong thông tin kê đơn.
Dược động học/genomics	

Vị trí dự kiến trong trị liệu

- Báo cáo Đăng ký HCV của Văn phòng Y tế Công cộng VHA chỉ ra rằng có 174.302 Cựu chiến binh mắc HCV nhiễm virus trong máu trong chăm sóc VHA năm 2013. Cụ thể hơn, có 89.703 Cựu chiến binh nhiễm virus đơn nhiễm HCV Kiểu gen 1 và 3.465 Cựu chiến binh đồng nhiễm HCV Kiểu gen 1-HIV trong chăm sóc VHA năm 2013.6-8
- Ledipasvir/sofosbuvir là một trong hai phác đồ không có interferon được sử dụng để điều trị bệnh nhân HCV Genotype 1 (thuốc còn lại là simeprevir và sofosbuvir). Ledipasvir/sofosbuvir có sẵn dưới dạng kết hợp liều cố định thuận tiện. Phác đồ liều lượng là một viên một lần mỗi ngày có hoặc không có thức ăn trong thời gian điều trị 8, 12 hoặc 24 tuần tùy thuộc vào đặc điểm của bệnh nhân.
- Ledipasvir/sofosbuvir đạt được SVR trong khoảng 94-99% trong các thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 3 được thực hiện ở những bệnh nhân HCV chưa từng điều trị và đã từng điều trị mắc bệnh gan còn bù có hoặc không có xơ gan [Chất lượng chung của bằng chứng: Cao (Tham khảo Phụ lục) A; lưu ý cả ba thử nghiệm lâm sàng quan trọng do Gilead tài trợ]. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (>10%) là mệt mỏi và đau đầu.

- Ledipasvir/sofosbuvir có ít tương tác thuốc hơn so với các phác đồ kháng virus tác dụng trực tiếp khác; do đó, có thể được sử dụng đồng thời một cách an toàn với nhiều loại thuốc kháng retrovirus và thuốc ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, KHÔNG nên dùng đồng thời một số thuốc nhất định bao gồm rifampin, St. John's wort, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital hoặc rosuvastatin. Ngoài ra, thuốc kháng axit, thuốc đối kháng thụ thể H2 và thuốc ức chế bơm proton có thể làm giảm sự hấp thu của ledipasvir; do đó, cần cân nhắc liều lượng và/hoặc thời điểm dùng thuốc kết hợp với ledipasvir/sofosbuvir.

Người giới thiệu

- Harvestoni [tờ kèm gói hàng]. Gilead Sciences, Inc., Thành phố Foster, CA; Tháng 10 năm 2014.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails> Truy cập ngày 10 tháng 10 năm 2014.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, và cộng sự. Ledipasvir và sofosbuvir trong điều trị nhiễm HCV kiểu gen 1 không được điều trị. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-98. (ION1)
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, và những người khác. Ledipasvir và sofosbuvir đối với nhiễm HCV kiểu gen 1 đã được điều trị trước đó. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-93.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR và những người khác. Ledipasvir và sofosbuvir trong 8 hoặc 12 tuần đối với bệnh HCV mạn tính không có xơ gan. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-88.
- Ledipasvir/sofosbuvir. Thuốc@FDA.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205834Orig1s000MedR.pdf
- Văn phòng Y tế Công cộng Tình trạng Nhiễm Viêm gan C của Bệnh nhân Đăng ký Viêm gan C 2013
<http://vaww.hepatitis.va.gov/data-reports/ccr2013/Demo-HCV3PopInCare-Jan14-HCV-2013-All.asp>
- Tình trạng Điều trị Trữ ứ và Tình trạng Xơ gan/ALD (FIB-4) của Văn phòng Y tế Công cộng về kiểu gen đơn nhiễm HCV 1 Cựu chiến binh tham gia VHA Care: 2013
<http://vaww.hepatitis.va.gov/data-reports/ccr2013/DAA-EligibleFIB4CurInCare-Jan14-HCVVirMonoGT1-2013-Tatca.asp>
- Văn phòng Y tế Công cộng Tình trạng điều trị trữ ứ và tình trạng xơ gan/ALD (FIB-4) Tình trạng đồng nhiễm HCV/HIV Kiểu gen 1 Cựu chiến binh trong chương trình Chăm sóc VHA: 2013
<http://vaww.hepatitis.va.gov/data-reports/ccr2013/DAA-EligibleFIB4CurInCare-Jan14-CI-HIVPARV-HCVVirGT1-2013-All.asp>

bị: Melinda Neuhauser, PharmD, MPH và Pam Belperio, PharmD, tháng 11 năm 2014 Người liên hệ: Melinda Neuhauser, PharmD, MPH, PBM Services

Phụ lục A: Xếp hạng các chỉ định bằng chứng về

chất lượng Chất lượng của

chỉ định bằng chứng Mô tả Bảng chứng cao bao gồm các kết

quả nhất quán từ các nghiên cứu được thiết kế tốt, tiến hành tốt trong các quần thể đại diện đánh giá trực tiếp tác động lên kết quả sức khỏe (2 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nhất quán, chất lượng cao hơn hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có chất lượng cao hơn). , các nghiên cứu quan sát nhất quán không có sai sót đáng kể về phương pháp nào cho thấy hiệu quả lớn).

Vừa phải

Có đủ bằng chứng để xác định tác động lên kết quả sức khỏe, nhưng số lượng, chất lượng, quy mô hoặc tính nhất quán của các nghiên cứu được đưa vào; khả năng khái quát hóa để thực hành thường xuyên; hoặc bản chất gián tiếp của bằng chứng về kết quả sức khỏe (1 thử nghiệm chất lượng cao hơn với > 100 người tham gia; 2 thử nghiệm chất lượng cao hơn với một số điểm không nhất quán; 2 thử nghiệm nhất quán, chất lượng thấp hơn; hoặc nhiều nghiên cứu quan sát nhất quán, không có sai sót đáng kể về phương pháp nào cho thấy ở tác động ít vừa phải nhất) hạn chế sức mạnh của bằng chứng.

Thấp

Bằng chứng không đủ để đánh giá tác động lên kết quả sức khỏe vì số lượng hoặc sức mạnh của nghiên cứu hạn chế, sự không nhất quán lớn và không giải thích được giữa các nghiên cứu chất lượng cao hơn, sai sót quan trọng trong thiết kế hoặc tiến hành nghiên cứu, lỗ hổng trong chuỗi bằng chứng hoặc thiếu thông tin quan trọng về sức khỏe kết quả.

Vui lòng tham khảo Qaseem A, et al. Sự phát triển các hướng dẫn thực hành lâm sàng và các tuyên bố hướng dẫn của Tư vấn Cao đẳng Bác sĩ Hoa Kỳ: Tóm tắt các Phương pháp. Ann Intern Med 2010;153:194-199.