

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 2025 m. d.  
įsakymo Nr. redakcija)

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

**Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje**

**Evolokumabas**

**STV-243**

**1. BENDROJI DALIS**

<b>1.1</b>	<b>Pareiškėjas/ pareiškėjo atstovas</b>	Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
<b>1.2</b>	<b>Vaistinio preparato registracijos data</b>	2015 m. liepos 17 d.
<b>1.3</b>	<b>Vaistinio preparato registracijos teisinis pagrindas (Direktyvos 2001/83/EB str.)</b>	<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) <input type="checkbox"/> 10.4 str. (panašus biologinis)
<b>1.4</b>	<b>Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
<b>1.5</b>	<b>Ar atliktas bendras klinikinis vertinimas (Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2021/2282)</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne

1.6	<p><b>Teikiama kompensuoti terapinė indikacija</b></p> <p><b>Kodas pagal TLK-10 AM</b></p>	<p>Repatha yra skirtas papildomam gydymui kartu taikant dietą suaugusiesiems, sergantiems pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija, ir 10 metų bei vyresniems vaikų populiacijos pacientams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• derinyje su statiniais arba statiniais ir kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems, vartojant didžiausias toleruojamas statinų dozes, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracija nesumažėja iki siekiamo dydžio, arba</li> <li>• vienas arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinai yra kontraindikuotini.</li> </ul> <p>TLK-10 AM: E78.0</p>
1.7	<p><b>Teikiamos skyrimo sąlygos</b></p>	<p>Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, didelės ir labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams, kuriems diagnozuota šeiminė hipercholesterolemija (E78.0) ir MTL-C koncentracija išlieka <math>\geq 2,6</math> mmol/l, taikant gydymą maksimaliomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su ezetimibu (arba tik ezetimibu, kuomet statinas yra kontraindikuotinas)</p>
1.8	<p><b>Ekonominė analizė</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė</p> <p><input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė</p> <p><input type="checkbox"/> Neteikiama</p>

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Bendras klinikinis vertinimas pagal 2021 m. gruodžio 15 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentu (ES) 2021/2282 dėl sveikatos technologijų vertinimo, kuriuo iš dalies keičiama direktyva 2011/24/ES, vaistiniam preparatui Repatha neatliktas.

Pareiškėjas pateikė paraišką evolokumabo kompensavimui didelės ir labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams, kuriems nustatyta šeiminė hipercholesterolemija ir skiriant gydymą maksimaliomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su ezetimibu (arba tik ezetimibu, jei statinas yra kontraindikuotinas), nepasiekto tikslinės MTL-C reikšmės. Dislipidemijos gydymas statino ir ezetimibo deriniu (toleruojant statinus) bei ezetimibo monoterapija (netoleruojant statinų ar esant kontraindikacijų juos vartoti) atitinka įprastą klinikinę praktiką Lietuvoje.

Pareiškėjas pateikė 4 suaugusiųjų (DESCARTES, RUTHERFORD-2, GAUSS-2, GAUSS-3) ir 1 vaikų (10 – 17 metų; HAUSER) populiacijų klinikinius tyrimus. RUTHERFORD-2 ir HAUSER tyrimų populiacijos atitinka Lietuvos pacientų, kuriems nustatyta heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, populiaciją, kituose tyrimuose nagrinėti pacientai, kuriems nustatyta kitų kilmės dislipidemija.

RUTHERFORD-2 (~62% pacientų vartojo statino ir ezetimibo derinį), HAUSER (~13% pacientų vartojo statino ir ezetimibo derinį) ir DESCARTES (labai didelės rizikos pacientų pogrupis) klinikiniuose tyrimuose pacientų pogrupių vartotas palyginamasis gydymas statino ir ezetimibo deriniu (lyginant su statino, ezetimibo ir evolokumabo deriniu) atitinka pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas ir įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje. GAUSS-2 ir GAUSS-3 tyrimuose (statinų netoleruojančių pacientų populiacija) vartotas palyginamasis gydymas ezetimibo monoterapija (lyginant su evolokumabo monoterapija) neatitinka pareiškėjo siūlomų skyrimo sąlygų. Dėl šios priežasties evolokumabo palyginamasis veiksmingumas buvo vertinamas analizuojant 3 fazės RUTHERFORD-2 ir HAUSER bei 2 fazės DESCARTES klinikinių tyrimų duomenis.

Šiame RUTHERFORD tyrimo pogrupyje buvo nustatytas statistiškai ir kliniškai reikšmingai didesnis pirminės baigties (MTL-C koncentracijos pokytis) sumažėjimas (50% ir daugiau;  $p < 0,0001$ ), lyginant su placebo. HAUSER tyrime ezetimibą vartojančių pacientų šiame tyrime buvo mažai (~13%), todėl šio pogrupio analizė nebuvo atlikta; bendrojoje šio tyrimo populiacijoje MTL-C koncentracija po 24 sav. evolokumabo grupėje buvo 38,3% (95% PI -45,5 – -31,1) mažesnė, lyginant su placebo. DESCARTES tyrimo labai didelės rizikos pacientų pogrupio MTL-C koncentracijos pokytis po 52 sav. evolokumabo grupėje buvo  $48,5 \pm 5,2$  % didesnis, lyginant su placebo. Vertinant kitus lipidogramos rodiklius šiuose tyrimuose (antrinės vertinamosios baigtys), gautas iš esmės visų rodiklių statistiškai reikšmingas pokyčio skirtumas, lyginant su placebo. Evolokumabo saugumo problemų nenustatyta.

Nors HAUSER tyrime trigubą gydymą (statinu, ezetimibu ir evolokumabu/placebo) gavusių pacientų buvo nedaug, evolokumabo lipidų kiekį mažinantį poveikį taikant gydymą didelio intensyvumo statinu ir ezetimibu patvirtina RUTHERFORD-2 ir DESCARTES tyrimų duomenys: heterozigotinės ŠH ir labai didelės rizikos grupės suaugusiųjų pacientų populiacijose (gydomų didelio intensyvumo statinu ir ezetimibu) evolokumabas MTL-C koncentraciją sumažino 40% ir daugiau. Dėl šios priežasties padaryta prielaida, jog statino ir ezetimibo derinio papildymas evolokumabu sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, kuriems nepaisant optimalaus gydymo (didelio intensyvumo statinu ir ezetimibu) nepasiekiamos tikslinės MTL-C reikšmės, sukuria papildomą klinikinę naudą tiek 10 – 17 metų vaikų, tiek suaugusiųjų populiacijose.

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjamas evolokumabo (repatha), kaip papildomo gydymo, kaštų naudingumas, pacientams, sergantiems pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija, derinyje su statiniais arba statiniais ir kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems, vartojant didžiausias toleruojamas statinų dozes, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracija nesumažėja iki siekiamo dydžio, arba vienas arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinai yra kontraindikuotini.

Analizė atliekama iš PSDF biudžeto perspektyvos, o pasirinkta laiko perspektyva sudarė viso gyvenimo trukmę. Tokia laiko perspektyva yra laikoma tinkama, nes analizėje nagrinėjama liga turi įtakos pacientų išgyvenamumui. Analizėje taikomas modeliavimas – Markovo kohortos metodas.

Pradinis kardiovaskulinių įvykių dažnis analizėje įvertintas remiantis retrospektyvaus krossekcinio tyrimo Belgijos pacientams duomenimis. Gydymo poveikis analizėje įvertintas pagal MTL-C koncentracijos sumažėjimą, įvertinant MTL-C koncentracijos sumažėjimo ir KV įvykių rizikos ryšį. Nustatyta, jog MTL-C koncentracijai sumažėjus 1 mmol/L, KV įvykio rizikos santykis - 0.78 (95% CI: 0.76 to 0.80). Tarnyba vertina, jog kardiovaskulinių įvykių dažnio bei mirties dėl kardiovaskulinių priežasčių įvertinimas taikant MTL-C koncentracijos ir įvykių pasireiškimo riziką, analizėje yra laikomas neapibrėžtumu, nes analizė nėra grįsta tiesioginiais įvykių duomenimis skirtingoms pacientų grupėms. Vis dėlto, atsižvelgiant į turimus duomenis, Tarnyba laiko, jog analizės rezultatas, taikant Pareiškėjo pateiktą modelį, gali būti įvertinamas, interpretuojamas bei gali būti priimtas sprendimas dėl vaisto kompensavimo.

Siekiant įvertinti pacientų gyvenimo kokybę, analizėje pateikti du metodai: MATZA et al ir Ara and Brazier. Tarnyba siekdama panašumo tarp atliktų vertinimų panašiai indikacijai, pagrindinio atvejo analizėje renkasi Ara and Brazier metodą gyvenimo kokybės įvertinimui.

\*\*\*\*.

#### 3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	**** eur
Papildomi gyvenimo metai (LY)	****
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	****
ICER už LY	**** eur/LY
ICER už QALY	**** eur/QALY
Referencinė kaštų naudingumo vertė	**** eur/QALY

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (angl. *life years*) gyvenimo metai; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

### 4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

### 5. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Sveikatos priežiūros specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

## 6. IŠVADOS

Palyginamasis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input type="checkbox"/> Vykdamas Aprašo <17 <sup>3</sup> .1><17 <sup>3</sup> .2><17 <sup>3</sup> .3> punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

## 7. REKOMENDACIJA

30<sup>1</sup>.2. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei, pateikus atnaujintą PGS, kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.3 papunkčiuose numatytas sąlygas.

### 4.3 Siūloma (-os) kompensuoti terapinės indikacijos ir skyrimo sąlygos

#### Terapinės indikacijos

Repatha yra skirtas papildomam gydymui kartu taikant dietą suaugusiesiems, sergantiems pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija, ir 10 metų bei vyresniems vaikų populiacijos pacientams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija:

- derinyje su statiniais arba statiniais ir kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems, vartojant didžiausias toleruojamas statinų dozes, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracija nesumažėja iki siekiamo dydžio, arba
- vienas arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinai yra kontraindikuotini.

#### Skyrimo sąlygos

TLK-10 AM kodas: E78.0.

Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, teikiantis tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas, didelės ir labai didelės kardiovaskulinės rizikos 10 metų ir vyresniems pacientams, kuriems pagal olandų šeiminės hipercholesterolemijos diagnostikos kriterijų sistemą (angl. *Dutch Lipid Clinic Network*) patvirtinta heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija (9 balai ir daugiau) ir MTL-C koncentracija išlieka  $\geq 2,6$  mmol/l taikant gydymą maksimaliomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su ezetimibu (arba tik ezetimibu, jei statinas yra kontraindikuotinas).

---