

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-241**

**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 Data: Click here to enter a date. Nr.
<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 Data: Click here to enter a date.
<b>1.6</b>	<b>Teikiama kompensuoti terapinė indikacija</b>  <b>Kodas pagal TLK-10 AM</b>	Repatha yra skirtas papildomam gydymui koreguojant kitus rizikos veiksnius suaugusiesiems, sergantiems aterosklerozine kardiovaskuline liga (miokardo infarktu, smegenų infarktu arba periferinių arterijų liga), siekiant sumažinti MTL-C koncentraciją bei kardiovaskulinę riziką:

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- derinyje su didžiausiomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų;</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-AM kodai: E78 kartu su I20.0, I20.8, I21, I25.2; I63; I69.3; Z95.1; Z95.5</p>
<b>1.7</b>	<b>Teikiamos skyrimo sąlygos</b>	<p>Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, didelės ir labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams, kuriems diagnozuota dislipidemija (E78) ir MTLC koncentracija išlieka <math>\geq 2,6</math> mmol/l, taikant gydymą maksimaliomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su ezitimibu (arba tik ezetimibu, kuomet statinas yra kontraindikuotinas) ir kuriems yra diagnozuotas ūminis vainikinių arterijų sindromas arba lėtinis vainikinių arterijų sindromas, patvirtinus viena ar keliomis diagnozėmis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nestabilioji krūtinės angina (I20.0) arba / ir</li> <li>• Stabilioji krūtinės angina (I20.8) arba / ir</li> <li>• Ūminis miokardo infarktas (I21) arba / ir</li> <li>• Persirgta miokardo infarktas (I25.2) arba / ir</li> <li>• Smegenų infarktas (I63) arba /ir</li> <li>• Smegenų infarkto pasekmės (I69.3) arba /ir</li> <li>• Atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (Z95.5) arba / ir</li> <li>• Atlikta aortos vainikinių arterijų jungčių operacija (Z95.1).</li> </ul>
<b>1.8</b>	<b>Ekonominė analizė</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Neteikiama

## 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 labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams, kuriems nustatyta dislipidemija, ūminis ar lėtinis vainikinių arterijų sindromas 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 6 tiesioginio palyginimo tyrimus (FOURIER, EVOPACS, EVACS, GLAGOV, HUYGENS ir DESCARTES). Visų šių tyrimų populiacijos ar dalis jų atitinka Lietuvos pacientų, kuriems nustatyta aterosklerozinė kardiovaskulinė liga, populiaciją.

FOURIER ir DESCARTES (labai didelės rizikos pacientų pogrupis) klinikinuose tyrimuose pacientų pogrupių vartotas palyginamasis gydymas statinu ir ezetimibu atitinka įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje. GLAGOV, HUYGENS, EVOPACS ir EVACS klinikinuose tyrimuose vartotas palyginamasis gydymas statinu neatitinka įprastinės klinikinės praktikos Lietuvoje.

Šiame FOURIER tyrimo pogrupyje nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas pirminės (mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų ar kardiovaskulinis įvykis – miokardo infarktas, insultas, vainikinių arterijų revaskuliarizacija, hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos) ar svarbiausios antrinės (mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų ar kardiovaskulinis įvykis – miokardo infarktas, insultas) baigties rizikos sumažėjimas, tik pastebėtas svarbiausios antrinės baigties tendencija evolokumabo naudai (RS 0,74; 95% PI 0,52-1,06), kas leidžia svarstyti apie galimą kardiovaskulinių įvykių mažėjimą šiame pogrupyje. Darant prielaidą, jog daliai šios grupės pacientų, kurių MTL-C išliktų  $\geq 2,6$  mmol/l nepaisant dvigubo gydymo (statinu ir ezetimibu), būtų nustatoma pirminės hipercholesterolemijos forma, kurių atvejais pagal Europos komisijos išleistas lipidų apykaitos sutrikimų gydymui skirtų vaistinių preparatų vertinimo gaires (EMA/CHMP/748108/2013), izoliuotas MTL-C ir kitų lipidų koncentracijos sumažėjimas laikomas tinkama baigtimi, evolokumabo gebėjimą ženkliai mažinti lipidų kiekį net ir esant maksimaliam gydymui didelio intensyvumo statinu ir ezetimibu patvirtina DESCARTES tyrimas, kuriame evolokumabas MTL-C koncentraciją sumažino daugiau nei 40%. Evolokumabo saugumo problemų nenustatyta.

Kadangi klinikinėje praktikoje išlieka nepatenkintas gydymo poreikis (angl. *unmet medical need*) pacientams, kuriems nepaisant optimalaus dvigubo gydymo (didelio intensyvumo statinu ir ezetimibu) nepasiekiamos rekomenduojamos MTL-C reikšmės, atsižvelgiant į padarytą prielaidą, FOURIER ir DESCARTES tyrimų rezultatus, statino, ezetimibo derinio papildymas evolokumabu labai didelės rizikos pacientams, kuriems nustatyta aterosklerozinė kardiovaskulinė liga, sukuria papildomą klinikinę naudą, lyginant su įprasta klinicine praktika.

## 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjamas evolokumabo (repatha), kaip papildomo gydymo, kaštų naudingumas, pacientams, sergantiems aterosklerozine kardiovaskuline liga, siekiant sumažinti MTL-C koncentraciją bei kardiovaskulinę riziką, derinyje su didžiausiomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais

preparatais arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais preparatais, pacientams, kurie netoleruoja statinų (arba statinai kotraindikuotini). 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 Lindh, 2019 publikacija (kuri grįsta Švedijos registro duomenimis). Gydomo poveikis anlaizėje 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

<b>Rezultatai</b>	
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 pateikta. Žr. priedą.

## 6. IŠVADOS

<b>Palyginamasis veiksmingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, 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"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, 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
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<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.

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

#### Terapinės indikacijos

Repatha yra skirtas papildomam gydymui koreguojant kitus rizikos veiksnius suaugusiesiems, sergantiems aterosklerozine kardiovaskuline liga (miokardo infarktu, smegenų infarktu arba periferinių arterijų liga), siekiant sumažinti MTL-C koncentraciją bei kardiovaskulinę riziką:

- derinyje su didžiausiomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų;
- vienas arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinai yra kontraindikuotini.

#### Skyrimo sąlygos

Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, teikiantis tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas, labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams, kuriems diagnozuotas ūminis ir/ar lėtinis vainikinių arterijų sindromas (I20.0, I20.8, I21, I25.2), taikytas intervencinis jo gydymas (Z95.5 ir/ar Z95.1), dislipidemija (E78) 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).

Skiria ir išrašo gydytojas neurologas, teikiantis tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas, labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams, kuriems diagnozuotas ne tromboembolinės kilmės išeminis insultas (I63.0, I63.3) ir dislipidemija (E78) 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).

---