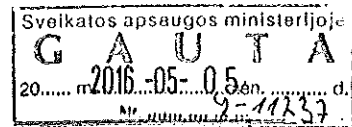


E. Radlavičius
2016-05-05



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2016-05-05 Nr. (118)VR-513
I 2015-11-10 Nr. (1.2.10.3-25)10-9981

DĖL VAISTINIO PREPARATO JARDIANCE (EMPAGLIFLOZINAS) NAUJO TYRIMO „EMPA-REG OUTCOME“ REZULTATŲ BEI TERAPINĖS VERTĖS PERVERTINIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) įvertino persiūtą Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Lietuvos filialo (toliau – Pareiškėjas) 2015 m. lapkričio 5 d. raštą ir naujo tyrimo EMPA-REG OUTCOME rezultatus (*Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128*).

Šios naujai pateiktos medžiagos vertinimas buvo atidėtas dėl 2015 m. birželio mėn. Europos Komisijos inicijuotos kreipimosi procedūros pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį, kuri įpareigojo Europos vaistų agentūros (toliau – Agentūra) Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą įvertinti diabetinės ketoacidozės riziką vartojant SGLT2 inhibitorius (t.y. empaglifloziną, dapaglifloziną ir kanaglifloziną), įtaką kiekvieno vaisto naudos ir rizikos santykiui ir pateikti rizikos mažinimo priemones. Agentūra, įvertinusi visus duomenis, 2016 m. vasario 26 d. patvirtino, kad diabetinė ketoacidozė gali ištikti pacientus, vartojančius SGLT2 inhibitorių, net ir esant normaliai glikemijai. Ši reakcija yra reta, ji gali pasireikšti 1 iš 1000 vaistą vartojusių pacientų. Buvo pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės ir jų įgyvendinimo terminai. Agentūra konstatavo, kad ši saugumo informaciją vaistų naudos ir rizikos santykio nekeičia.

Tarnybos nuomone, aukščiau minėtos kreipimosi procedūros išvados empagliflozino terapinei naudai esminės reikšmės neturi.

Toliau pateikiamas naujo klinikinio tyrimo rezultatų vertinimas.

Tyrimas EMPA-REG OUTCOME – tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertintas empagliflozino (10 mg ir 25 mg) ir placebo poveikis širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų dažniui 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems nustatyta didelė širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika. Į tyrimą buvo įtraukti ≥ 18 metų 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kurių $KMI \leq 45$, eGFR bent 30 ml/min x 1,73 m². Be to visiems pacientams buvo nustatyta širdies ir kraujagyslių sistemos liga, jie 12 savaičių prieš randomizaciją negavo gliukozės koncentraciją mažinančių vaistų ir jų HbA_{1c} buvo 7-9%, arba jie bent 12 savaičių prieš randomizaciją vartojo pastovią gliukozės koncentraciją mažinančių vaistų dozę ir jų HbA_{1c} buvo 7-10%.

Iš viso 7028 pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 į tris grupes: empagliflozino 10 mg, empagliflozino 25 mg ir placebo. Pradinis antidiabetinis gydymas nebuvo keičiamas per pirmas 12 savaičių, nors jis galėjo būti intensyvinamas, atsižvelgiant į gliukozės koncentraciją nevalgius, mažinama jų dozė arba nutraukiamas. Po 12 savaičių tyrėjas turėjo koreguoti gydymą, kad būtų palaikoma glikemijos kontrolė.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė – ją sudarė mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, nemirtinas miokardo infarktas ir nemirtinas insultas. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis taip pat buvo sudėtinė – ją sudarė pagrindinė vertinamoji baigtis kartu su hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos. Tyrimo rezultatų statistinė analizė buvo atliekama pagal keturių žingsnių hierarchinio testavimo strategiją: pirmiausia buvo siekiama įrodyti, kad gydymas empagliflozinu yra ne prastesnis negu gydymas placebo vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, svarbiausią antrinę vertinamąją baigtį, tuomet siekiama įrodyti, kad gydymas empagliflozinu yra pranašesnis negu gydymas placebo vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, svarbiausią antrinę vertinamąją baigtį.

Tyrimo dalyvavo 7028 pacientai, iš kurių 97% baigė tyrimą, iš jų 25,4% pacientų tiriamąjį vaistą nutraukė anksčiau. Tyrimo trukmės mediana buvo 2,6 metai, tiriamųjų stebėjimo laiko mediana – 3,1 metų. Sudėtinė pagrindinė vertinamoji baigtis stebėta statistiškai patikimai rečiau empaglifloziną vartojusiems pacientams (490 iš 4687 [10,5%]) negu placebo vartojusiems pacientams (282 iš 2333 [12,1%]) (empagliflozino grupės rizikos santykis – RS 0,86; 95,02% PI 0,74-0,99; $p < 0,001$, kad neprastesnis, $p = 0,04$, kad pranašesnis). Sudėtinė antrinė vertinamoji baigtis taip pat buvo statistiškai patikimai geresnė empagliflozino grupėje (599 iš 4687 [12,8%]) negu placebo grupėje (333 iš 2333 [14,3%]); RS 0,89 (0,78-1,01), $p < 0,001$, kad neprastesnis ir $p = 0,08$, kad pranašesnis.

Šis klinikinis tyrimas įrodė, kad empagliflozinas, skiriamas kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistais, 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems yra didelė kardiovaskulinių reiškinių rizika, sumažina bendrą ir kardiovaskulinį mirštamumą (absoliutus rizikos sumažėjimas: bendrojo mirštamumo – 2,6% ($p < 0,001$) ir kardiovaskulinio mirštamumo – 2,2% ($p < 0,001$)).

Remiantis pirminio ir pakartotinio vertinimo duomenimis pateikiamas vaisto farmakologinio naujoviškumo ir terapinės naudos vertinimas.

Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

Empagliflozinas yra grįžtamas, labai stiprus (IC₅₀ iš 1,3 nmol) ir selektyvus konkurencinis natrio-gliukozės vienakrypčio nešiklio 2 (SGLT2) inhibitorius. Jis slopina gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraujotaką. Empagliflozinas priklauso naujai vaistų grupei su nauju veikimo mechanizmu II tipo CD gydyti.

Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau	3 <input type="checkbox"/>

kompensuojamam gydymui	
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 ■
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

Terapinė vertė – 13 balų.

Empagliflozinas yra grįžtamas, labai stiprus (IC50 iš 1,3 nmol) ir selektyvus konkurencinis natrio-gliukozės vienakrypčio nešiklio 2 (SGLT2) inhibitorius. Jis slopina gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraujotaką. Empagliflozinas priklauso naujai vaistų grupei su nauju veikimo mechanizmu II tipo CD gydyti.

Empagliflozinas, skiriamas kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistais, 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems yra didelė kardiovaskulinių reiškinių rizika, sumažina bendrą ir kardiovaskulinį mirštamumą (absoliutus rizikos sumažėjimas: bendrojo – 2,6% (p<0,001) ir kardiovaskulinio – 2,2% (p<0,001) - suteikia reikšmingą pridėtinę naudą pacientų pogrupiui.

Viršininkas



Gintautas Barcys