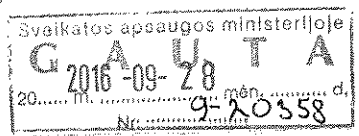


*J. Tomasiūnas
2016-09-28*



**PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2016-09-28 Nr. *1.10) 2R -*
I Nr. *7441*

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

ENTRESTO (sakubitrilas/valsartanas) 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės, 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės, 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Entresto skirtas suaugusių pacientų simptominio lėtinio širdies nepakankamumo su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija gydymui.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Širdies nepakankamumas (I50).

1.4. Siūlomi apribojimai

Lėtinis sumažėjusios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos širdies nepakankamumas (SIFŠN) – NYHA II-IV klasės ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, mažesnė nei 40 proc.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: renino ir angiotenzino sistema veikiantys preparatai; angiotenzino II receptorių blokatoriai, kiti deriniai, ATC kodas – C09DX04.

Veikimo mechanizmas

Entresto veikimo mechanizmą apsprendžia jo sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų derinys. Sakubitrilo veiklusis metabolitas LBQ657 inhibuoja nepriliziną (neutralią endopeptidazę; NEP), o valsartanas blokuoja angiotenzino II 1-ojo tipo (AT1) receptorius. Širdies nepakankamumu sergantiems pacientams vartojant Entresto teigiamai veikiama širdies ir kraujagyslių sistema, o tai priklauso nuo LBQ657 sukeliama neprilizino skaidomų baltymų (pavyzdžiui, natriurezinio peptido – NP) kiekio padidėjimo ir nuo valsartano sukeliama angiotenzino II poveikio slopinimo. NP aktyvina su membrana susijungusius guaniliciklazės receptorius, dėl to padaugėja antrinio mediatoriaus ciklinio guanozinmonofosfato (cGMP) koncentracija, kuri sukelia vazodilataciją, natriurezę bei diurezę, didina glomerulų filtracijos greitį ir inkstų kraujotaką, slopina renino ir aldosterono išskyrimą, mažina simpatinį aktyvumą bei skatina antihipertrofinį ir antifibrozinį poveikį.

Valsartanas selektyviai blokuoja AT1 receptorius ir taip slopina žalingą angiotenzino II poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams, o taip pat slopina nuo angiotenzino II priklausomą aldosterono išskyrimą. Tai apsaugo nuo ilgalaikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvinimo, kuris lemia vazokonstrikciją, natrio ir skysčių sulaikymą inkstuose, ląstelių augimo ir proliferacijos aktyvumą bei dėl to pasireiškiantį adaptavimąsi bloginantį širdies ir kraujagyslių sistemos remodeliavimąsi.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Entresto dozė yra po vieną 49 mg/51 mg stiprumo tabletę du kartus per parą. Po 2-4 savaičių, dozė reikia didinti dvigubai iki tikslinės dozės po vieną 97 mg/103 mg stiprumo tabletę du kartus per parą, atsižvelgiant į paciento toleravimą.

Patirties apie Entresto skyrimą pacientams, kurie iki tol nevarė AKF inhibitorių ar ARB arba vartojo nedideles šių vaistinių preparatų dozes, yra nedaug, todėl šiems pacientams rekomenduojama skirti pradinę po 24 mg/26 mg du kartus per parą dozę ir lėtai ją didinti (dozę padvigubinti kas 3-4 savaites).

2.2. 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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. *Entresto* yra sudėtinis sakubitrilo ir valsartano vaistinis preparatas. Valsartanas jau yra

kompensuojamas, tačiau sakubitrilas tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu širdies nepakankamumui, kuriam vaistai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New Engl J Med* 2014;371:993-1004. Šioje publikacijoje yra aprašyti randomizuoto klinikinio tyrimo PARADIGM-HF rezultatai, todėl toliau tekste bus naudojamas tyrimo pavadinimas - PARADIGM-HF.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
I. PARADIGM-HF	1	1		1			1	4

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

1.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• PARADIGM-HF

Tai dvigubai aklas, randomizuotas III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu sakubitrilo/valsartano (kodas LCZ696) derinio efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su enalaprilio gydant vyresnius nei 18 m. pacientus, kuriems buvo lėtinis širdies nepakankamumas (NYHA II-IV) ir <40% kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (vėliau šis rodiklis pakoreguotas į $\leq 35\%$). Prieš dalyvavimą tyrime pacientai buvo gerai gydomi įprastiniais vaistinėmis preparatais, įskaitant angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius (ARB) (>99%), beta adrenoblokatorius (94%), mineralokortikoidų antagonistus (58%) ir diuretikus (82%). Pacientams reikėjo nutraukti jų vartojamus AKF inhibitorius ar ARB, tuomet jie buvo įtraukiami į nuoseklų viengubai koduotą 2 sav. įvadinį tyrimo laikotarpį, kurio metu jiems buvo skiriamas gydymas po 10 mg enalaprilio 2xd, o vėliau skiriamas viengubai koduotas 2-4 sav. gydymas po 100 mg LCZ696 2xd, didinant dozę iki po 200 mg 2xd. Po to pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo randomizuoti į 2 grupes: LCZ696 200 mg 2xd (n=4187) ir enalaprilio 20 mg 2xd (n=4212). Stebėjimo trukmės mediana buvo 27 mėnesiai, o pacientai buvo gydomi iki 4,3 metų. Tyrimo tikslas buvo parodyti mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų dažnio skirtumą tarp grupių.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų ir hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo (ŠN) dažnis. Pirminės vertinamosios baigties dažnis buvo mažesnis LCZ696 grupėje palyginus su enalaprilio grupe, atitinkamai 21,8% vs 26,5%, rizikos santykis (hazard ratio, HR) 0,8 (95% PI 0,73-0,87; p<0,001). Nuo bet kurios priežasties mirusių tiriamųjų LCZ696 ir enalaprilio grupėse atitinkamai buvo 17% ir 19,8%, HR=0,84, (95% PI 0,76 - 0,93, p<0,001). Iš visų mirusių pacientų mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų dažnis LCZ696 ir enalaprilio grupėse atitinkamai buvo: 13,3% vs 16,5%, HR=0,8, (95% PI 0,71 - 0,89, p<0,001). Palyginus su enalapilium, LCZ696 grupėje hospitalizavimo dėl ŠN dažnis buvo mažesnis: 12,83% vs 15,62%, p<0,00004.

Šis rizikos sumažėjimas buvo nuosekliai stebimas visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal

lytį, amžių, rasę, geografinį regioną, NYHA (II/III) klasę, išstūmimo frakciją, inkstų nepakankamumą, diabeto ar hipertenzijos anamnezę, ankstesnį gydymą nuo širdies nepakankamumo bei prieširdžių virpėjimą.

1.3. Vaistinio preparato saugumas

• PARADIGM-HF

Simptominė hipotenzija buvo dažnesnė LCZ696 grupėje palyginus su enalaprilio, bet tik keliais atvejais lėmė gydymo tiriamuoju preparatu nutraukimą. Palyginus su enalaprilio grupe, LCZ696 grupėje statistiškai reikšmingai rečiau pasireiškė kosulys, kreatinino koncentracijos kraujo plazmoje pakilimas $\geq 221 \mu\text{mol/l}$, kalio koncentracijos kraujo plazmoje pakilimas $>6 \text{ mmol/l}$ (visais atvejais $p < 0,05$). Dėl nepageidaujamų reakcijų nutraukto gydymo dažnis LCZ696 grupėje buvo mažesnis nei enalaprilio, atitinkamai 10,7% vs 12,3%, $p = 0,03$, taip pat dėl pasireiškusio inkstų nepakankamumo rečiau gydymą nutraukė tiriamieji LCZ696 grupėje nei enalaprilio: 0,7% vs 1,4%, $p = 0,002$.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas 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.).

4. Išvada

Terapinė vertė: 13 balų

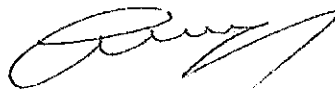
Entresto yra sudėtinis vaistinis preparatas, skirtas suaugusių pacientų simptominio lėtinio širdies nepakankamumo su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija gydymui. Sudėtyje esantis sakubitrilas yra neprilizino inhibitorius, o valsartanas blokuoja angiotenzino II 1-ojo tipo (AT1) receptorius. Sakubitrilas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, kuri kartu su angiotenzino II receptorių inhibitoriumi gali būti skiriama širdies nepakankamumui gydyti.

Vieno pagrindinio klinikinio tyrimo PARADIGM-HF duomenys parodė, kad *Entresto* statistiškai patikimai labiau nei enalaprilis sumažina mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių ligų ir hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo dažnį (absoliutus sumažėjimas – 4,7%, santykinis

sumažėjimas – 20%, pacientų skaičius, kuriuos reikia gydyti, kad būtų išvengta vieno atvejo [*number needed to treat, NNT*] – 21 pacientas 27 mėnesius). Stabėtas statistiškai reikšmingas kiekvieno pagrindinės vertės komponento – mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų (absoliutus rizikos sumažėjimas – 3,1%, santykinis rizikos sumažėjimas – 20%, NNT – 32) ir hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo (absoliutus rizikos sumažėjimas – 2,8%, santykinis rizikos sumažėjimas – 21%, NNT – 36), sumažėjimas.

Nors tyrimo rezultatai rodo, kad vaistas gali suteikti reikšmingą pridėtinę naudą daliai pacientų, tačiau duomenys yra riboti – *Entresto* efektyvumas ir saugumas lygintas su enalaprilio, kuris Lietuvoje nėra pirmiausia pasirenkamas AKF inhibitorius širdies nepakankamumui gydyti, be to tyrime vartota enalaprilio dozė buvo mažesnė negu rekomenduoja širdies nepakankamumo gydymo gairės. Duomenų apie *Entresto* efektyvumo ir saugumo palyginimą su kitais AKF inhibitoriais ir angiotenzino II receptorių blokatoriais nepateikta. Taip pat nėra duomenų apie pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti AKF inhibitoriais ar angiotenzino blokatoriais. Į tai reikėtų atsižvelgti sprendžiant, kuriems pacientams vaistas gali būti kompensuojamas.

Viršininkas



Gintautas Barcys