

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2017-11-30, mėn. d.
Nr. 2-24373



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2017-11-30

Nr. (1.18)AR-2350
Nr. (1.2.10.3-25)10-5481

I 2017-06-29

DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino UAB Amgen Switzerland (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl evolokumabo (*Repatha*) terapinės vertės gydant suaugusius pacientus, kuriems nustatyta hiperlipidemija.

Registruotos vaistinio preparato indikacijos, nurodytos vaistinio preparato charakteristikų santraukoje (http://www.ema.europa.eu/docs/lt_LT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf; žiūrėta 2017-11-07):

- **Hipercholesterolemija ir mišri dislipidemija**

Repatha yra skirtas papildomam gydymui kartu taikant dietą suaugusiesiems, 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 jie yra kontraindikuotini.*

- **Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija**

Repatha yra skirtas suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais.

Repatha poveikis kardiovaskuliniam sergamumui ir mirtingumui dar nėra nustatytas.

Šiuo metu lipoproteinų apykaitos sutrikimams (TLK AM-10 E78.0) gydyti yra kompensuojami statinų ir fibratų grupės vaistiniai preparatai.

Pirminiame evolokumabo terapinės vertės nustatymo protokole vaistinis preparatas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu hiperlipidemijai, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti (4 balai). Klinikinei naudai nustatyti pateiktų LAPLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2 ir TESLA klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad

evolokumabas statistiškai patikimai geriau negu placebo ar ezetimibas sumažino mažojo tankio lipoproteinų (MTL-C) koncentraciją kraujo serume. Tačiau pateiktų tyrimų duomenys buvo trumpalaikiai (12 sav.), o gydymas turi būti ilgalaikis, todėl iš jų nebuvo galima spręsti apie ilgalaikį vaisto efektyvumą ir saugumą. Taip pat nebuvo žinoma, ar vaistas, mažindamas MTL-C koncentraciją, sumažina sergamumą širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis (pvz. koronarine širdies liga, miokardo infarktu, insultu) ir mirštamumą nuo jų. Tarnybos nuomone, evolokumabas galėtų suteikti pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, tačiau abejonių kėlė trumpalaikiai tyrimų duomenys ir nežinomas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikai. Todėl terapinė nauda buvo įvertinta 6 (8-1-1) balais.

Paraiškoje Pareiškėjo pasiūlytos kompensuoti indikacijos (persirgęs miokardo infarktas (I25.2) ir po širdies kateterinio arba chirurginio gydymo (Z95.1; Z95.5) nebuvo pagrįstos klinikiniais tyrimais, todėl terapinė vertė nustatyta tik indikacijai lipoproteinų apykaitos sutrikimai ir kitos lipidemijos (E78.0).

Atsakydamas į pirminį vertinimą, Pareiškėjas papildė siūlomas kompensuoti indikacijas šiais sutrikimais: smegenų infarktas (I63), smegenų infarkto pasekmės (I69.3), bei pasiūlė papildomus apribojimus: skiria ir išrašo gydytojas neurologas pacientams po persirgto smegenų infarkto, kuriems gydymas maksimaliomis toleruojamomis atorvastatino arba rozuvastatino dozėmis nepadedą sumažinti MTL-C koncentracijos iki <1,8 mmol/l arba pacientai šių dviejų statinų netoleruoja. Nuolatiniam gydymui.

Pareiškėjas pateikė dviejų naujų klinikinių tyrimų duomenis:

1. FOURIER (2017). Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Eng J Med* 2017;376:1713-22.
2. GLAGOV (2016). Nicholls SJ et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-2384.

- **FOURIER tyrimas**

Tai tarptautinis, daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas. Tyrime dalyvavo 27,564 pacientai, kurių amžius - nuo 40 iki 85 metų, ir kuriems nustatytos kliniškai reikšmingos aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligos, apibūdintos kaip anamnezėje buvęs miokardo infarktas (MI), nehemoraginis smegenų infarktas (SI) arba simptominė periferinių arterijų liga bei nustatytas bent vienas iš didžiųjų arba bent trys mažieji rizikos veiksniai. Tiriamųjų MTL cholesterolio koncentracija kraujyje nevalgius buvo ≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/l) arba nedidelio tankio lipidų (NDTL) cholesterolio koncentracija kraujyje nevalgius ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/l); pacientai gydomi optimaliomis statinų dozėmis, pageidautina ne mažesne kaip 20 mg per parą atorvastatino arba ekvivalentine kito statino doze, kartu su ezetimibu arba be jo.

Tiriamieji buvo randomizuoti santykiu 1:1 į dvi grupes. Tiriamajai grupei buvo papildomai skirtas gydymas evolokumabu 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kas mėnesį injekcija į poodį. Kontrolinei grupei buvo skirtas placebo į poodį. Vidutiniškai tiriamieji buvo stebimi 2,2 m.

Pagrindinė vertinamoji baigtis - didieji kardiovaskuliniai įvykiai apibūdinti sudėtine vertinamąja baigtimi, kurią sudarė kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI), smegenų infarktas (SI), hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos arba širdies vainikinių arterijų revaskuliarizacijos.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė - KV mirtis, MI ar SI.

Tyrimo pradžioje abiejose grupėse apie 69% pacientų vartojo didelio intensyvumo gydymą statiniais (pagal ACC ir AHA gaires), apie 30% vartojo vidutinio intensyvumo gydymą statiniais ir apie 5% pacientų kartu vartojo ezetimibo.

Didieji kardiovaskuliniai įvykiai stebėti 1344 (9,8 proc.) evolokumabo grupės pacientams bei 1563 (11,3 proc.) placebo grupės pacientams (HR 0,85; 95 % PI 0,79-0,92; $p < 0,001$). Evolokumabo poveikis pradėjo pasireikšti nuo penktojo vartojimo mėnesio ir ryškėjo per 2,2 metų vidutinį stebėjimo laikotarpį. Vartojant evolokumabą rizikos santykis ilgainiui statistiškai reikšmingai

padidėjo nuo 12 proc. (HR 0,88; 95% PI 0,8-0,97) pirmaisiais tyrimo metais iki 19 proc. (HR 0,81; 95% PI 0,73-0,89) vėlesniais metais elolokumabo naudai.

Antrinė vertinamoji baigtis: KV mirtis, MI ir SI ištiko 816 (5,9 proc.) evolokumabo grupės pacientų, ir 1013 (7,4 proc.) placebo grupės pacientų, HR 0,80; 95 % PI 0,73-0,88; $p < 0,001$. Vartojant evolokumabą taip pat statistiškai reikšmingai sumažėjo reliatyvi KV mirties, MI ar SI reliatyvus rizika nuo 16 % (HR 0,84; 95%PI 0,74-0,96) pirmaisiais tyrimo metais iki 25 % (HR 0,75; 95%PI 0,66-0,86)) vėlesniais metais.

Miokardo infarkto dažnis evolokumabo grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis (3,4% ir 4,6%, $p < 0,0001$). Kardiovaskulinių mirčių dažnis evolokumabo ir placebo grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir buvo atitinkamai 1,8% ir 1,7%, $p = 0,62$. Mirčių nuo bet kokios priežasties dažnis evolokumabo ir placebo grupėse taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė (3,2% ir 3,1%, $p = 0,54$). Taip pat nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos ar progresavusio širdies nepakankamumo dažnio bei kardiovaskulinės mirties dažnio.

- **GLAGOV tyrimas**

Tarptautinis, multicentrinis, dvigubai aklas, randomizuotas, placebo kontroliuojamas 78 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 968 pacientai, sergantys aterosklerozinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis ir vartojantys maksimalias statinų dozes. Tyrime dalyvavę tiriamieji buvo 18 metų ir vyresni pacientai, kuriems nustatyta bent viena epikardinė širdies vainikinių arterijų stenozė ≥ 20 proc., diagnozę patvirtinus kliniškai indikuotinu angiografijos tyrimu, ir kurių tiriamosios kraujagyslės spindžio vizualinė obstrukcija ≤ 50 proc.; tiriamųjų MTL cholesterolio koncentracija kraujyje buvo ≥ 80 mg/dL arba 60-80 mg/dL, tiriamieji turėjo bent vieną iš didžiųjų arba bent tris mažuosius širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius bei gydomi optimaliomis statinų dozėmis bent 4 savaites iki atrankos. Tiriamieji buvo randomizuoti santykiu 1:1 į grupes: evolokumabo 420 mg kas mėnesį ($n=484$) ir placebo ($n=484$).

Pagrindinė vertinamoji baigtis - vidutinis procentinis ateromos tūrio pokytis 78-ą savaitę lyginant su pradinio vizito matmenimis, išmatuojant intravaskulinio ultragarsinio tyrimo metodu (IVUG). Evolokumabas statistiškai reikšmingai 1 proc. sumažino vidutinį ateromos tūrį lyginant su placebo – atitinkamai - 0,95 proc. evolokumabo grupėje ir +0,05 proc. placebo grupėje (skirtumas - 1 proc., 95 proc. PI nuo -1,8 iki -0,64 proc.; $p < 0,001$).

Antrinės vertinamosios baigtys: vidutinis normalizuoto bendrojo ateromos tūrio pokytis; procentinė pacientų, kuriems nustatytas aterosklerozinės plokštelės sumažėjimas procentais, dalis; procentinė pacientų, kuriems nustatytas bendrojo aterosklerozinės plokštelės tūrio sumažėjimas, dalis.

Evolokumabas statistiškai reikšmingai sumažino plokštelės tūrį lyginant su placebo – atitinkamai 64,3 ir 47,3 proc. (skirtumas – 17 proc., 95 proc. PI nuo 10,4 iki 23,6 proc., $p < 0,001$). Evolokumabas statistiškai reikšmingai sumažino normalizuotą bendrąjį ateromos tūrį lyginant su placebo – atitinkamai 61,5 ir 48,9 proc. (skirtumas – 12,5 proc., 95 proc. PI nuo 5,9 iki 19,2 proc., $p < 0,001$).

Komentaras: FOURIER klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad absoliutus didžiųjų kardiovaskulinių įvykių rizikos sumažėjimas papildomai vartojant evolokumabo yra 1,5%, (nuo 1,2% pirmaisiais metais iki 1,9% tyrimo pabaigoje). Tai reiškia, kad siekiant išvengti vieno įvykio reikia metus gydyti 67 pacientus (nuo 83 pirmaisiais metais iki 53 vėlesniais).

Klinikinis tyrimas ne visai atitinka Lietuvos situaciją. Lietuvoje yra komepsnuojami statinai ir fibratai, kurie taip pat gali būti derinami tarpusavyje. Nežinomas evolokumabo pranašumas prieš kitokį sudėtinį gydymą, pvz., statinas+fibratas, statinas+ezetimibas.

Taip pat būtina pastebėti, kad klinikiniam tyrimo dalyvavę pacientai vartojo skirtingo intensyvumo gydymą statiniais, dalis jų kartu su statiniais vartojo ezetimibo. Nežinoma, ar evolokumabo poveikis didiesiems kardiovaskuliniams poveikiams skyrėsi skirtingo intensyvumo

statinų gydymą ar sudėtinį gydymą (su ezetimibu) gavusiems pacientams. Taip pat nežinoma, ar pacientai prieš gydymą buvo patyrę vieną ŠKL epizodą, ar jie kartojosi.

Vaistinio preparato saugumas

- **FOURIER** tyrimas

Evolokumabo vartojimą nutraukė panašus skaičius pacientų kaip ir placebo. Raumenų audinio pažeidimų, kataraktos, neurokognityvinių funkcijų pakitimų ir hemoraginio insulto dažnis buvo panašus abiejose tiriamųjų grupėse ir reikšmingai nesiskyrė. Evolokumabas dažniau nei placebo sukėlė injekcijos vietos reakcijas (2,1% ir 1,6%), tačiau jos buvo lengvo pobūdžio. Naujai diagnozuoto cukrinio diabeto dažnis buvo panašus abiejose tiriamųjų grupėse – 8,1 proc. evolokumabo ir 7,7 proc. placebo. Hemoraginis insultas – atitinkamai po 0,2 proc. abiejose grupėse. Alerginės reakcijos evolokumabo ir placebo grupėse atitinkamai pasireiškė 3,1% ir 2,9% pacientų.

- **GLAGOV**

Vaisto saugumas ir efektyvumas kardiovaskuliniams įvykiams nebuvo šio tyrimo tikslas. Papildoma rezultatų analizė parodė, kad evolokumabas buvo gerai toleruojamas, statistškai reikšmingo skirtumo tarp evolokumabo grupės ir placebo grupės vertinant nepageidaujamą poveikį nebuvo: reakcijos injekcijos vietoje evolokumabo grupėje 0.4% , placebo - 0%, mialgijos evolokumabo grupėje 7.0%, placebo - 5.8%, neurokognityvinės funkcijos pakitimai evolokumabo grupėje - 1.4%, placebo - 1.2%.

Iš preparato charakteristikų santraukos

Atliekant pagrindinius tyrimus pirminės hipercholesterolemijos ir mišrios dislipidemijos gydymui ir vartojant rekomenduojamas dozes, daugiausiai pranešimų gauta apie šias nepageidaujamas reakcijas: nazofaringitą (4,8 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,2 %) nugaros skausmą (3,1 %) artralgią (2,2 %), į gripą panašius simptomus (2,3 %) ir pykinimą (2,1 %). Saugumo duomenys homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergančiųjų populiacijoje buvo panašūs kaip ir sergančiųjų pirmine hipercholesterolemija ir mišria dislipidemija populiacijoje.

Iš visų 6 026 Repatha klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, 1 779 (30 %) buvo 65 metų ir vyresni, o 223 (4 %) buvo 75 metų ir vyresni. Saugumas ir veiksmingumas šiems ir jaunesniems pacientams iš esmės nesiskyrė.

Tarnyba išanalizavo kitų šalių vertinimus ir priimtus sprendimus. Toliau pateikiama jų apžvaga:

Švedijos (TLV, 2016-06-20): Rekomenduojama kaip pagalbinis gydymas pacientams, kuriems yra homozigotinė šeimine hipercholesterolemija ir antrinei profilaktikai po miokardo infarkto pacientams kuriems nežiūrint gydymo maksimalia toleruojama statino doze ir ezetimibu, MTL-Ch koncentracija yra ≥ 4 mmol/l. Vaistų gamintojas taip pat turi pateikti iki 2017 m. gruodžio 31 d. Repatha vartojusių pacientų gydymo rezultatus, t.y. kiek pacientų išstiko miokardo infarktas, kokį kitą lipidų kiekį mažinantį gydymą pacientai gavo, MTL-Ch koncentraciją ir Repatha dozavimas. (https://www.tlv.se/Upload/Beslut_2016/bes160620-rephatha.pdf)

Vokietijos (IQWiG, 2015-12-11): Papildoma nauda neįrodyta. (https://www.iqwig.de/download/A15-38_Evolocumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf)

Jungtinė Karalystė (NICE, 2016-06-22): Rekomenduojamas kaip pagalbinis gydymas, kai nežiūrint maksimalios toleruojamos lipidų koncentraciją mažinančios terapijos išlieka didelė MTL-Ch koncentracija:

	Be širdies- kraujagyslių ligos (ŠKL)	Su ŠKL Didelė ŠKL rizika*	Labai didelė rizika**	ŠKL
--	--	------------------------------	--------------------------	-----

Pirminė nešeiminė hipercholesterolemija ir mišri dislipidemija	Nerekomenduojama	Rekomenduojama, kai MTL-Ch koncentracija nuolat yra >4,0 mmol/l	Rekomenduojama, kai MTL-Ch koncentracija nuolat yra >3,5 mmol/l
Pirminė heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija	Rekomenduojama, kai MTL-Ch koncentracija nuolat yra >5,0 mmol/l	Rekomenduojama, kai MTL-Ch koncentracija nuolat yra >3,5 mmol/l	

*Didelė ŠKL rizika nustatoma, kai anamnezėje yra bet kuris sutrikimas: ūminis koronarinis sindromas (miokardo infarktas ar nestabili krūtinės angina, dėl kurios reikia hospitalizuoti), koronarų ar kitų arterijų revaskularizacijos procedūra, išeminis insultas, periferinė arterijų liga.

**Labai didelė ŠKL rizika apibūdinama pasikartojančiu kardiovaskuliniu įvykiu ar kardiovaskuliniu įvykiu apimantis daugiau kaip vieną baseiną (polivaskulinė liga). : (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602910172869>).

Prancūzijos (HAS, 2015-12): Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija sergantiems pacientams Repatha pridėtas prie optimalaus malsimalių dozių lipidų koncentraciją mažinančio gydymo (su afereze ar be jos) suteikia minimalią naudą (CAV IV). Pirminei hipercholesterolemijai ir mišriai dislipidemijai nerekomenduotinas. (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/repatha_summary_ct14598.pdf)

Kanada (CADTH): Vertinimas bus pateiktas pareiškėjui 2017-11-22. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SR0515_Repatha.pdf

Europos kardiologijos ir Europos aterosklerozės draugijų 2016 m. dislipidemijų gydymo gairėse pateiktos tokios intervencijos esant hiperlipidemijai:

Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and low-density lipoprotein cholesterol level

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1					Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	IC	IC	IC	IC	Ib/A
≥1 to <5			Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	IC	IC	Ib/A	Ib/A	IA
≥5 to <10, or high-risk			Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	Ib/A	Ib/A	Ib/A	IA	IA
≥10 or very high-risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	Ib/A	Ib/A	IA	IA	IA

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cIn patients with myocardial infarction, statin therapy should be considered irrespective of total cholesterol levels.

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>

Tarnyba, išanalizavusį Pareiškėjo pateiktą papildomą medžiagą, taip pat kitų sveikatos technologijų vertinimo agentūrų sprendimus bei Europos kardiologijos bei Europos aterosklerozės draugijų 2016 m. dislipidemijų gydymo gaires, konstatuoja, kad:

- FOURIER klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo kliniškai reikšmingos aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligos ir kurių MTL cholesterolio koncentracija kraujyje nevalgius buvo $\geq 1,8$ mmol/l arba nedidelio tankio lipidų cholesterolio koncentracija kraujyje nevalgius $\geq 2,6$ mmol/l ir kurie buvo gydomi optimaliomis statinų dozėmis, pageidautina ne mažesne kaip 20 mg per parą atorvastatino arba ekvivalentine kito statino doze, kartu su ezetimibu arba be jo, absoliutus didžiųjų kardiovaskulinių įvykių rizikos sumažėjimas papildomai vartojant evolokumabo buvo 1,5%, (nuo 1,2% pirmaisiais metais iki 1,9% tyrimo pabaigoje). Tai reiškia, kad siekiant išvengti vieno įvykio reikia gydyti 67 pacientus (nuo 83 pirmaisiais metais iki 53 vėlesniais)

Tačiau šio klinikinio tyrimo rezultatai neleidžia vienareikšmiškai įvertinti evolokumabo terapinę naudą. Klinikinis tyrimas ne visai atitinka Lietuvos situaciją. Lietuvoje yra kompensuojami statinai ir fibratai, kurie taip pat gali būti derinami tarpusavyje. Nežinomas evolokumabo pranašumas prieš kitokį sudėtinį gydymą, pvz., statinas+fibratas, statinas+ezetimibas.

Taip pat būtina pastebėti, kad klinikiniame tyrime dalyvavę pacientai vartojo skirtingo intensyvumo gydymą statiniais, dalis jų kartu su statiniais vartojo ezetimibo. Nežinoma, ar evolokumabo poveikis didiesiems kardiovaskuliniams poveikiams skyrėsi skirtingo intensyvumo statinų gydymą ar sudėtinį gydymą (su ezetimibu) gavusiems pacientams.

Taip pat nežinoma, kokiai daliai pacientų buvo labai didelė kardiovaskulinių įvykių riziką, o kokiai didelė, ir kokį gydymą jie gavo.

Į tyrimą įtrauktų pacientų MTL cholesterolio koncentracija kraujyje nevalgius buvo $\geq 1,8$ mmol/l arba nedidelio tankio lipidų cholesterolio koncentracija kraujyje nevalgius $\geq 2,6$ mmol/l, tačiau ne visi buvo gydyti maksimaliomis toleruojamomis statinų dozėmis, todėl negalima vienareikšmiškai įvertinti papildomai vartoto evolokumabo pridėtinę naudą. Pagal registruotą evolokumabo indikaciją, jo turi būti pridedamam tik tada, kai vartojant didžiausias toleruojamas statinų dozes, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracija nesumažėja iki siektino dydžio.

- GLAGOV tyrimo rezultatai parodė, kad evolokumabas sumažina aterominių plokštelių tūrį, tačiau tyrimas nenagrinėjo tikrųjų gydymo išeičių.
- Pareiškėjo siūlomos kompensuoti indikacijos “persirgęs miokardo infarktas (I25.2)”, “smegenų infarktas (I63)”, “smegenų infarkto pasekmės (I69.3)” bei “po širdies vainikinių arterijų kateterinio arba chirurginio gydymo (Z95.1; Z95.5)” nėra registruotos evolokumabo indikacijos. Siūlomi tokie ligų kodai – aterosklerozinė širdies liga I25.0, smegenų aterosklerozė – I67.2, aterosklerozė I70.
- Pareiškėjas siūlo apribojimą – “<...> kuriems gydymas maksimaliomis toleruojamomis atorvastatino arba rozuvastatino dozėmis nepadeda sumažinti MTL-C koncentracijos iki $< 1,8$ mmol/l arba pacientai šių dviejų statinų netoleruoja.” Manoma, kad toks apribojimas nėra tinkamas. Rekomenduojama vadovautis gairėmis ir kitų šalių rekomendacijomis ir nustatyti kardiovaskulinę riziką ir MTL-Ch koncentraciją, kuriai esant gali būti pridedama evolokumabo.

Išvada: Įvertinus papildomą medžiagą galima teigti, kad evolokumabas gali turėti pridėtinės naudos daliai pacientų, tačiau pateiktų duomenų nepakanka pogrupiui, kuriam gydymas evolokumabu suteiktų didžiausią naudą nustatyti.

Pareiškėjas turėtų pateikti FOURIER tyrimo pogrupių – didelio intensyvumo statinų terapija, vidutinio intensyvumo statinų terapija bei statinų ir ezetimibo derinys - analizę (evolokumabo efektyvumą šiems pogrupiams). Taip pat įvertinti evolokumabo efektyvumą pacientams su labai didele ir didele rizika.

Vaistų saugumo ir informacijos skyriaus vedėja,
laikinais vykdanti viršininko funkcijas



Virginija Žilėnaitė-Puodžiuvienė

