



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



2018-08-31

Nr. (118) 2R-
21179

Kopija:

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

Į 2018-06-07 Nr. (1.2.10.3-
25)10-4482

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

LIPANTHYL (fenofibratas) 200 mg kietosios kapsulės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

LIPANTHYL vartojamas kaip pagalbinė priemonė, kartu taikant gydymą dieta ir kitą nefarmakologinį gydymą (pvz., mankštą, svorio mažinimą) šiais atvejais:

- sunkios hipertrigliceridemijos, kai yra (arba ne) mažas DTL cholesterolio kiekis, gydymas;
- mišri hiperlipidemija, kai statinų vartoti negalima arba jie nėra toleruojami;
- mišri hiperlipidemija pacientams, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, vartojant kartu su statinais, kai tinkamai kontroliuoti trigliceridų ir DTL cholesterolio nepavyksta.

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

- sunkios hipertrigliceridemijos, kai yra (arba ne) mažas DTL cholesterolio kiekis, gydymas(kodas pagal TLK-10-AM – E78);
- mišri hiperlipidemija, kai statinų vartoti negalima arba jie nėra toleruojami (kodas pagal TLK – 10AM – E78);
- mišri hiperlipidemija pacientams, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, vartojant kartu su statiniais, kai tinkamai kontroliuoti trigliceridų ir DTL cholesterolio nepavyksta (kodas pagal TLK – 10AM – E78).

1.4. Siūlomi apribojimai

Jautrumas fenofibratui.

Pastaba

Pareiškėjo pasiūlytas apribojimas nėra aiškus. Jautrumas gali būti suprantamas, kaip neigiamas reiškinys, kai pacientas yra jautrus vienai ar kitai medžiagai. Padidėjęs jautrumas fenofibratui yra kontraindikacija, kuri nurodyta preparato charakteristikų santraukoje Toks apribojimas yra nepriimtinas. Toliau vaisto terapinė nauda buvo vertinama neatsižvelgiant į siūlomą apribojimą.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: Lipidų arba cholesterolio ir trigliceridų kiekį mažinantys vaistiniai preparatai arba fibratai, ATC kodas – C 10 AB05.

Veikimo mechanizmas

Fenofibratas yra fibro rūgšties darinys, kuris lipidų kiekį žmogaus kraujyje keičia aktyvindamas peroksisomos proliferaciją skatinančio veiksnio aktyvuojamus alfa tipo receptorių (angl. *peroxisome proliferator activated receptor, type alpha - PPAR α*). Aktyvindamas PPAR α , fenofibratas didina lipolizę ir aterogeninių dalelių, kuriose daug trigliceridų, eliminaciją iš kraujo plazmos, aktyvindamas lipoproteinlipazę ir mažindamas apoproteino CIII gamybą. Be to, suaktyvinus PPAR α , taip pat padidėja apoproteinų AI ir AII sintezė. Dėl minėto fenofibrato poveikio lipoproteinams sumažėja labai mažo ir mažo tankio lipoproteinų (LMTL ir MTL) frakcija, kurioje yra apoproteino B ir padidėja didelio tankio lipoproteinų (DTL) frakcija, kurioje yra apoproteino AI ir AII.

Dozavimas

Suaugusiesiems rekomenduojama dozė yra 200 mg per parą, vartojama kaip viena kapsulė per parą. Jei per keletą mėnesių (t.y. per 3 mėnesius) pakankamos reakcijos nesulaukiama (t.y. lipidų kiekis kraujyje nesumažėja), reikia apsvarstyti papildomas arba kitas gydymo priemones. Fenofibrato vartoti jaunesniems kaip 18 metų pacientams nerekomenduojama.

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 <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 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 patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Vaistinis preparatas fenofibratas jau yra kompensuojamas pagal A sąrašą šioms ligoms ir būklėms: pacientams po pirmo miokardo infarkto (I21) ar po pakartotinio (I22), pacientams su nestabiliąja krūtinės angina (I20.0), po inkstų transplantacijos (Z94.0), po suformuotos aortokoronarinės jungties (Z95.1) ar yra implantuoto koronarinio angioplastinio implanto ar transplantato (Z95.5).

Būtina pažymėti, kad tai nėra registruotos vaisto vartojimo indikacijos. Fenofibratai yra vaistiniai preparatai skirti hiperlipidemijai koreguoti. Tai buvo pirmoji vaistų grupė, sukurta šiai indikacijai. Tačiau pacientui pavojingos hiperlipidemijos sukeltos komplikacijos: esant padidėjusiam mažo tankio lipidų bei trigliceridų kiekiui bei esant sumažėjusiam didelio tankio lipidų kiekiui didėja aterosklerozės sukeltas pažeidimas, o dėl to pacientui dažniau vystosi širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijos, pavyzdžiui miokardo infarktas, kurios tiesiogiai sąlygoja neįgalumą ir mirtį.

Lipidų koncentraciją kraujyje mažinantys vaistai gali būti skiriami pirminei (hiperlipidemijai koreguoti nesant jos padarinių ar komplikacijų) arba antrinei (hiperlipidemijai koreguoti po komplikacijos, pvz., MI) profilaktikai. Taigi šiuo metu fenofibratas yra įrašytas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą antrinei profilaktikai po MI, esant nestabiliajai krūtinės anginai ar po pacientui atlikto invazinio šių būklių gydymo.

Manoma, kad dabar nurodyti TLK-10-AM kodai nėra tinkami ir turėtų būti koreguojami.

Pareiškėjo siūlomai kompensuoti indikacijai E78.0 šiuo metu kompensuojami statinų grupės preparatai: atorvastatinas, fluvastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas. Pacientams, kuriems taikytas invazinis gydymas (Z95.1, Z95.5) taip pat kompensuojamas ezetimibas, kuris yra selektyvusis cholesterolio absorbcijos inhibitorius.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Keech A et al. 2005. "Effects of Long-Term Fenofibrate Therapy on Cardiovascular Events in 9795 People with Type 2 Diabetes Mellitus (the FIELD Study): Randomised Controlled Trial." *Lancet* 366 (9500): 1849–61. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
2. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Emily Y Chew, Walter T Ambrosius, Matthew D Davis, Ronald P Danis, Sapna Gangaputra, et al. 2010. "Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine* 363 (3): 233–44. doi:10.1056/NEJMoa1001288.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos	Jadad kriterijai					
	✓	+	+	✓	+	+
			Aprašytas			Aprašytas

data		randomizacijos metodas			dvigubo aklumo metodas			
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. FIELD	1			1			1	3
2. ACCORD	1			1			1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne 0 balų.

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

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

3.2.1. FIELD klininis tyrimas

FIELD yra tarptautinis, atsitiktinių imčių kontroliuojamas klininis tyrimas, kuriame dalyvavo 9795 tiriamieji, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir nevartoję statinų tuo metu, kai buvo pradedamas klininis tyrimas.

Tyrimo tikslas: nustatyti fenofibrato poveikį širdies ir kraujagyslių ligos įvykiams 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Į FIELD klininį tyrimą buvo įtraukti 20-79 metų amžiaus vyrai ir moterys, kuriems diagnozuotas cukrinis diabetas arba aterosklerozinė kraujagyslių liga su metaboliniu sindromu bei pilviniu nutukimu (>90 cm vyrams ir >80 cm moterims), kurių trigliceridų koncentracija buvo >3,9 mmol/l, DTL <1 mmol/l vyrams ir <1,3 mmol/l moterims bei kraujo spaudimas >135/85 mmHg. Neįtraukimo kriterijai: sutrikusi inkstų funkcija (kreatinino koncentracija kraujyje > 130 μmol/l), lėtinė kepenų liga ar simptomatinė tulžies pūslės liga, širdies ir kraujagyslių įvykis, įvykęs prieš 3 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą pradžios.

Pagrindinė vertinamoji baigtis (sudėtinė): nemirtinas miokardo infarktas arba mirtis dėl KŠL.

Antrinės vertinamosios baigtys:

- Nemirtinas infarktas;
- Kardiovaskulinių įvykių dažnis;
- Koronarinė revaskuliarizacija ir visa revaskuliarizacija;
- Bendras mirtingumas, kardiovaskulinis mirtingumas, insultas.

Visi į klininį tyrimą įtraukti tiriamieji turėjo dalyvauti 16 savaičių pradiniam tyrimo etape (angl. *run-in*), kurio metu 4 savaites buvo taikoma mitybos korekcija, po to 12 savaičių buvo taikomas viengubai aklas gydymas (angl. *single blind*): 6 savaites skirtas gydymas placebo visiems pacientams ir 6 savaites fenofibratu. Šio etapo metu buvo vertinamas pacientų tinkamumas dalyvauti klininiame tyrimo ir vertinti baziniai biocheminiai rodikliai.

Po pradinio tyrimo etapo pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes, naudojant dinaminę randomizacijos metodą. Grupės buvo stratifikuotos pagal svarbius prognostinius veiksnius, tokius kaip amžius, lytis, prieš tai buvęs miokardo infarktas, lipidų kiekis kraujyje ir baltymo kiekis šlapime.

Grupėms skirtas gydymas: fenofibratu (fenofibrato grupė) ir placebo (kontrolinė grupė).

Pacientai stebėti kas 4-6 mėnesius penkis metus. Pacientą gydantys gydytojai turėjo teisę keisti tiek cukrinio diabeto, tiek hiperlipidemijos gydymą savo nuožiūra. Kraujo mėginiai nevalgius buvo imami

gydymo pradžioje, po to po 4, 6, 8 ir 12 mėnesių, po to kartą per metus ir baigiant dalyvavimą tyrime. Tyrimo metu nuolat didėjo pacientų, gaunančių papildomą lipidų kiekį kraujyje mažinantį gydymą, dalis. Vidutiniškai viso tyrimo metu 17% kontrolinės grupės pacientų ir 8% fenofibrato grupės pacientų ($p < 0,0001$) vartojo papildomą lipidų kiekį kraujyje mažinantį preparatą. Abejose grupėse, daugiau nei 90% pacientų, šis papildomas preparatas buvo statinas.

Per 5 metų laikotarpį vartojantiems fenofibratą kardiovaskulinis mirtingumas arba nemirtinas infarktas konstatuotas 5,2% pacientų, o kontrolinės grupės tiriamiesiems atitinkamai 5,9%. Šis skirtumas nebuvo kliniškai reikšmingas.

Lyginant fenofibrato ir kontrolinės grupės rezultatus nustatyta, kad reikšmingai sumažėjo nemirtino miokardo infarkto dažnis buvo 3% fenofibrato grupėje ir 4% placebo grupėje ($p=0,01$). Kardiovaskulinių įvykių fenofibrato grupėje buvo 14%, o kontrolinėje grupėje 13% ($p=0,035$). Fenofibrato grupėje koronarinių revaskuliarizacijų dažnis buvo 6%, o placebo grupėje 7% ($p=0,003$), o visų revaskuliarizacijų atitinkamai 8% ir 10% ($p=0,001$).

Pastaba

Vertinimui pateikto tyrimo rezultatai rodo, kad fenofibratas skirtas pirminei profilaktikai 2 tipo diabetu sergantiems pacientams nebuvo pranašesnis už placebo.

3.2.2 ACCORD EYE klininis tyrimas

Pastaba

Pareiškėjas pateikė tą patį klinikinį tyrimą, kuris jau aprašytas ankstesniame vertinime. Naujai siūlomai indikacijai šis klinikinis tyrimas reikšmės neturi, todėl iš naujo neaprašomas.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Nepageidaujami fibratų reiškiniai pasireiškia apie 5-10 % pacientų, vartojančių šiuos vaistus. Nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos (pykinimas, viduriavimas, tulžies pūslės akmenligė, kiti) pasireiškia iki 5 % pacientų.¹

FIELD tyrimo metu buvo stebimas statistiškai reikšmingas pankreatito atvejų skaičiaus padidėjimas fenofibrato grupėje lyginant su placebo grupe (0,8 % palyginti su 0,5 %; $p = 0,031$), statistiškai reikšmingas plaučių embolijos atvejų padidėjimą (0,7 % placebo grupėje, palyginti su 1,1 % fenofibrato grupėje; $p = 0,022$) ir statistiškai nereikšmingą giliųjų venų trombozės atvejų skaičiaus padidėjimą (placebo grupė: 1 % [48 iš 4900 pacientų], palyginti su 1,4 % fenofibrato grupėje [67 iš 4895 pacientų]; $p = 0,074$). Atliekant FIELD tyrimą fenofibratu gydomiems pacientams homocisteino kiekis kraujyje vidutiniškai padidėjo 6,5 $\mu\text{mol/l}$, o nutraukus gydymą grįžo į pradinį lygį. Padidėjusi venų trombozės reiškinų rizika gali būti susijusi su padidėjusiu homocisteino kiekiu.

- Informacija iš vaistinio preparato charakteristikų santraukos:

Po vaisto patekimo į rinką gautą pranešimų apie toliau išvardintas NVR, kurių dažnis nežinomas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai: interscitinė plaučių liga.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai: rbdomiolizė.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai: gelta, cholelitiazės komplikacijos (pvz., cholecistitas, cholangitas, tulžies kolika).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai: sunkios odos reakcijos (pvz., daugiaformė eritema, *Stevens – Johnson* sindromas, toksinė epidermio nekrolizė).

¹ Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS, 12th edition, 2011, The McMillan Gravy Companies, Inc.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai: nuovargis.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

	Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
	Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 ■
	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.).

4. Išvada

Terapinė nauda – 3 balai

Kadangi fenofibratas jau yra įrašytas į Kompensuojamųjų vaistų sąrašą, jo naujumas nevertintas.

Fenofibratas yra fibratų grupės vaistas, skirtas dislipidemijai gydyti. Fibratų grupės vaistai klinikinėje praktikoje pradėti vartoti dar 1967 metais, kai Amerikos maisto ir vaistų agentūra įregistravo pirmąjį fibratą – klofibratą. Šio vaisto vartojimas dramatiškai sumažėjo, kai Pasaulio sveikatos organizacija paskelbė, kad nepaisant cholesterolio kiekį kraujyje mažinančio poveikio, gydymas klofibratu neapsaugo nuo mirtinų širdies ir kraujagyslių įvykių. Bendras mirtingumas klofibrato grupėje buvo netgi didesnis, jį sąlygojo įvairios priežastys, įskaitant tulžies pūslės akmenligę. Vėliau, nors ir buvo sukurti kiti fibratai (fenofibratas, gemfibrozilis ir kiti), atėjus į rinką statinams, fibratų reikšmė klinikinėje praktikoje labai sumažėjo. Nors gydymas statiniais kai kuriems pacientams nėra pakankamai efektyvus, tačiau jie išlieka pirmojo pasirinkimo vaistai dislipidemijai gydyti. Be statinų, dislipidemijai koreguoti gali būti vartojami cholesterolio absorbcijos inhibitoriai (pvz., ezetimibas), PCSK9 inhibitoriai (pvz., evolokumabas). Dalis šių vaistų, pavyzdžiui, ezetimibas, jau yra kompensuojami Lietuvoje, evolokumabo kompensavimas šiuo metu svarstomas.

Europos kardiologų draugija (EKD) ir Europos aterosklerozės draugija (EAD) 2016 m. paskelbė dislipidemijų gydymo gaires² (2). Šiame dokumente nurodoma, jog fibratai gali būti pasirenkami kaip papildomas gydymas pacientams, kurių, nepaisant gydymo statiniais, trigliceridų koncentracija išlieka > 2,3 mmol/l (rekomendacijos laipsnis IIB, įrodymų lygis C).

Pareiškėjas siūlo kompensuoti vaistą pagal kitą, negu pirmoje paraiškoje, indikaciją, tačiau pateikia tuos pačius klinikinius tyrimus. FIELD tyrimo metu fenofibrato efektyvumas lyginamas su placebo, tačiau pagrindinės vertinamosios baigties rezultatas tarp grupių nesiskytė. Pažymėtina, kad ACCORD EYE tyrimas netinka siūlomoms kompensuoti indikacijos terapinei naudai nustatyti nes pagrindinė jo vertinamoji baigtis – diabetinės retinopatijos progresavimas. Taigi, pateikti tyrimai neįrodo, kad fenofibratas yra toks pat efektyvus kaip dabar kompensuojami statinai.

Išvada: vaistinio preparato efektyvumas siūlomoms kompensuoti indikacijoms nepagrįstas pateiktais klinikiais tyrimais.

Atsižvelgiant į tai, kad vaisto skyrimas pagal šiuo metu galiojančią skyrimo sąlygą ir kodus nėra racionalus, Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba rekomenduoja ligų komisijai persvarstyti fenofibrato kompensavimo sąlygas.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	Vertinimo nėra.
SMC (Škotija)	Vertinimo nėra.
HAS (Prancūzija)	<p>Renewal of inclusion: "LIPANTHYL, FENOFIBRATE FOURNIER, SECALIP are indicated as an adjunct to an appropriate diet and other non-pharmacological treatments (e.g. exercise, weight reduction) for the following: - treatment of severe hypertriglyceridaemia with or without low HDL cholesterol, - mixed hyperlipidaemia when a statin is contraindicated or not tolerated, "In children (LIPANTHYL 67 mg, FENOFIBRATE FOURNIER and SECALIP 100 mg only): see sections 4.2 and 4.4 of the SPC" Extension of indication: "LIPANTHYL, FENOFIBRATE FOURNIER, SECALIP are indicated as an adjunct to an appropriate diet and other non-pharmacological treatments (e.g. exercise, weight reduction) for the following: mixed hyperlipidaemia in patients at high cardiovascular risk, in addition to a statin when triglycerides and HDL cholesterol levels are not adequately controlled." https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/lipanthyl-fenofibrate_fournier-secalip_ct12110.pdf</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>The NICE guideline on familial hypercholesterolaemia recommends that adults with the condition who have intolerance or contraindications to statins or ezetimibe should be offered referral to a specialist with expertise in this condition for consideration for treatment with a bile acid sequestrant, a fibrate or nicotinic acid to reduce their LDL-C concentration. The decision to offer treatment with a bile acid sequestrant, a fibrate or nicotinic acid in addition to initial statin therapy should be taken by a specialist with expertise in familial hypercholesterolaemia.</p>

² 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, Alberico L et al. European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999 - 3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

	https://www.nice.org.uk/advice/kt3/chapter/evidence-context#intolerance-to-statins	
TLV (Švedija)	Vertinimo nėra.	
iQwig (Vokietija)	Vertinimo nėra.	

Viršininkas



Gintautas Barcys