

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2019-08-12
20..... m. 9..... mėn.
Nr. 13374

Originalas nebus siunčiamas



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

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

2019-08-12

Nr.

2019-05-20 Nr. R-1187

Kopija:
UAB "NOVO NORDISK PHARMA"
El. paštas: infolt@novonordisk.com

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO OZEMPIC
(SEMAGLUTIDAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino UAB "NOVO NORDISK PHARMA" (toliau – Pareiškėjas) atsiųstą raštą. Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos atliktu vaistinio preparato OZEMPIC (semaglutidas) terapinės vertės įvertinimu ir pateikia papildomą medžiagą.

Atsižvelgiant į tai, jog pirminiam vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų metu semaglutidas buvo palygintas tik su vienu iš šiuo metu Lietuvoje kompensuojamu GLP-1 analogu (eksenatidu), pateiktų klinikinių tyrimų dizainas buvo non - inferiority, o publikacijose buvus duomenų trūkumui apie kitų netiriamųjų vaistų suvartojimą tyrimų metu, semaglutidas buvo vertinamas kaip vaistinis preparatas suteikiantis papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda. Semaglutido terapinė vertė buvo įvertinta 9 balais (6+3).

Toliau pateikiami Tarnybos komentarai, į Pareiškėjo pateiktą papildomą medžiagą:

1. Dėl SUSTAIN 3 IR SUSTAIN 6 klinikinių tyrimų įvertinimo pagal Jadad kriterijus:

1.1 Pareiškėjas nesutinka su SUSTAIN 6 klinikinio tyrimo randomizacijos tinkamumo įvertinimu 0 balų. Tarnyba pažymi, jog pateiktoje publikacijoje nėra nurodoma, kokia sistema buvo naudojama randomizuojant pacientus (pvz. *voice/web response* sistema, kuri buvo naudojama SUSTAIN 3). Be to nėra nurodyta, jog pateikimas į grupes SUSTAIN 6 klinikiniame tyrime buvo slaptas (ang. *concealed allocation*). Todėl randomizacijos tinkamumas buvo įvertintas 0 balų. Pareiškėjui nepateikus naujų duomenų, randomizacijos tinkamumo įvertinimas nekeičiamas.

1.2 Pareiškėjas nesutinka su tuo jog **klinikiniai tyrimai SUSTAIN 3 ir SUSTAIN 6** įvertinti 0 balų, dėl to jog nebuvo nurodyta, kiek ir dėl kokių priežasčių pacientai nebaigė tyrimų. Pareiškėjas teigia, jog minima informacija buvo pateikta paraiškos 12.3.4.1 punkte 5 ir 6 lentelėse. Atsižvelgdama į tai Tarnyba pažymi, jog paraiškoje pateikta informacija susijusi su klinikiniais tyrimais turi atsispindėti **pateiktose publikacijose**. Jei Tarnybai nėra pateikiamas pirminis šaltinis (šiuo atveju publikacijos ir/ar jų priedai, kuriose yra nurodomos pacientų pasitraukimo iš klinikinių tyrimų priežastys ir pasitraukusių pacientų skaičius), paraiškoje pateikti duomenys nėra vertinami. Antrinėje paraiškoje Pareiškėjui pateikus SUSTAIN 6 publikacijos priedus, kuriuose yra nurodytos

pasitraukimo iš klinikinio tyrimo priežastys, Jadad įvertinimas keičiamas į 1 balą. SUSTAIN 3 publikacijos priedai nepateikti, todėl įvertinimas pagal Jadad kriterijus nesikeičia.

1.3 Įvertinimas pagal Jadad kriterijus, po pateiktos papildomos medžiagos:

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
SUSTAIN 3	1	1		0			0	2
SUSTAIN 6	1	0		1	1		0 1	4

2. Dėl SUSTAIN 3 klinikiniam tyrimo skirto antidiabetinio gydymo netolygumų:

Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos nuomone, jog SUSTAIN 3 klinikiniam tyrimo grupėse buvo skirtas netolygus antiadiabetinis gydymas semaglutido ir eksenatido (kontrolinėje) grupėse. Tarnyba tokią prielaidą daro, nes trūksta duomenų apie suvartotus antidiabetinius vaistus tiek semaglutido, tiek eksenatido grupėse (t.y. nėra duomenų apie tai kiek vidutiniškai skiriama papildomų vaistų, taip pat nėra duomenų apie papildomai suvartojamų vaistų dozes, nėra pateikta pirmaeilių vaistinių preparatų tokių kaip metforminas ir sulfonilureos preparatai dozavimo algoritmo) visa tai galėjo sąlygoti ir iškreipti pagrindinės vertinamosios baigties (HbA1c koncentracijos pokytis lyginant pradinį rodiklį su užfiksuotu po 56 gydymo savaitių) rezultatus. Tarnyba taip pat pabrėžia, kad tyrimas buvo atviras (ang. *open-label*), o tai yra susiję su didele šališkumo rizika. Patys SUSTAIN 3 publikacijos autoriai atkreipia dėmesį, kad HbA1c sumažėjimas eksenatido grupėje **-0,9proc., yra ne toks ryškus kaip kituose klinikinuose tyrimuose (-1-2proc.)**. Pareiškėjo nuoroda į skiriamą papildomą gelbstintį gydymą, neatsako į klausimą ar prieš tai skirtas gydymas buvo tinkamas. Gelbstinčio gydymo poreikį galėjo sąlygoti ne eksenatido ar semaglutido neveiksmingumas, o pvz. jau minėtų metformino ir sulfonilureos preparatų neadekvatus dozavimas, tačiau duomenų apie tai nėra pateikta. Todėl Tarnyba nekeičia savo pozicijos ir teigia, kad SUSTAIN 3 klinikiniam tyrimo gydymo intensyvumas tarp pogrupių buvo galimai netolygus.

3. Dėl pagrindinės vertinamosios baigties *superiority* vertinimo SUSTAIN 6 klinikiniam tyrimo:

3.1 Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos pozicija, jog pagrindinės vertinamosios baigties (sudėtinė vertinamoji baigtis susidedanti iš trijų komponentų: nemirtinas miokardo infarktas arba nemirtinas insultas arba mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių) testavimas dėl *superiority* nebuvo vertinamas, nes tai *post hoc* duomenų analizė. Pareiškėjas teigia, jog Europos vaistų agentūra (toliau EMA), pripažino *post hoc* duomenų reikšmingumą ir dėl to praplėtė vaistinio preparato indikacijas. Tarnyba nurodo, jog dabartinėje Ozempic preparato charakteristikų santraukoje, 4.1 skiltyje „Terapinės indikacijos“, nėra indikacijos, atspindinčios SUSTAIN 6 klinikinio tyrimo rezultatus (pvz. širdies ir kraujagyslių ligų rizikos mažinimas). Tarnyba pabrėžia, jog SUSTAIN 6 klinikinio tyrimo tikslas buvo įvertinti kardiovaskulinį semaglutido saugumo profilį t.y. įrodyti, jog semaglutidas nesąlygoja padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos, tai nurodoma klinikinio tyrimo protokole [SUSTAIN 6 protokolas]. Tokio dizaino klininius tyrimus įpareigoja atlikti Europos vaistų agentūros parengtos vaistų vystymo gairės (CHMP/EWP/1080/00 Rev. 1, 4.4.3 punktas).

3.2 Pareiškėjas kaip įrodymą, jog semaglutidas suteikia papildomą kardiovaskulinę naudą pateikia tarptautines gydymo gaires (ADA/EASD) ir Lietuvos draugijų (Lietuvos kardiologų draugijos, Lietuvos endokrinologų draugijos, Lietuvos inkstų fondo) poziciją. Tarnyba prabrėžia, jog vaistinio preparato terapinei vertei nustatyti tokie duomenys nėra tinkami ir jie yra nevertinami.

3.3 Pareiškėjas klaidingai nurodo, jog Vokietijos sveikatos technologijų vertinimo agentūra yra G-BA (vok. *Gemeinsamer Bundesausschuss*). Vokietijos sveikatos technologijų vertinimo agentūra IQWiG (vok. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) savo vertinimo ataskaitoje nenustatė pridėtinės semaglutido terapinės naudos prieš jau taikomą gydymą (iqwig semaglutidas).

4. Dėl kardiovaskulinę riziką mažinančių vaistų vartotų SUSTAIN 6 klininiame tyrime dozių:

Pareiškėjas teigia, jog placebo grupėje klinikinio tyrimo eigoje buvo statistiškai reikšmingai dažniau paskiriami papildomi kardiovaskulinių ligų gydymui ir profilaktikai skiriami vaistai. Pareiškėjas taip pat pažymi, jog vaistai buvo skiriami terapinėmis dozėmis pagal įprastinę praktiką, konkrečių suvartojamų vaistų dozių bei skyrimo algoritmų nepateikdamas. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad SUSTAIN 6 yra daugiacentris klinikinis tyrimas, kurio centrai išsidėstę JAV, ES, Rusijoje, Tailande ir kt. Esant tokiai dalyvaujančių šalių įvairovei negalima atmesti galimybes, jog nevisuose centruose buvo užtikrinta lygiavertė širdies ir kraujagyslių ligų profilaktika ir gydymas. Kad gydymas buvo galimai netolygus parodo ir SUSTAIN 6 klinikinio tyrimo publikacijos prieduose pateikta informacija. Minimo dokumento S3 lentelėje (žr. Lentelė 1) pateikti duomenys rodo tendencijas, kad semaglutidas, skirtas pacientams gydytiems JAV ir ES centruose neturėjo pranašumo prieš placebo, tuo tarpu kitokie rezultatai matomi „Likusio pasaulio kategorijoje“ (*ang. rest of the world*).

Lentelė 1

Region	No. of Patients	Semaglutide No. of events/no. of patients (%)	Placebo No. of events/no. of patients (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P value for interaction
USA	1137	40/370 (10.7%)	43/367 (11.7%)	0.87 (0.57-1.34)	
EU	632	18/326 (5.5%)	27/306 (8.8%)	0.62 (0.34-1.13)	0.54
Rest of the world	1528	30/752 (4.0%)	74/776 (9.5%)	0.46 (0.40-0.96)	

Tarnyba pažymi, jog norint įrodyti, kad vaistinis preparatas suteikia papildomą kardiovaskulinę riziką mažinančią naudą, širdies ir kraujagyslių ligų gydymas turi būti standartizuotas, o skiriamų vaistų dozės žinomos. Jei tai nėra padaryta, negalima atmesti galimybes, kad skirtingi pacientai gavo skirtingos kokybės širdies ir kraujagyslių ligų gydymą bei profilaktiką.

5. Dėl pateiktų palyginamųjų tyrimų tik su vienu šiuo metu Lietuvoje kompensuojamu GLP-1 analogu eksenetidu:

Pareiškėjas reaguodamas į Tarnybos komentarą, kad pateiktas tik klinikinis tyrimas, lyginantis semaglutidą su eksenetidu, o su kitais į kompensuojamų vaistų A sąrašą įtrauktais GLP-1 analogais tyrimų nėra, pateikė klinikinį tyrimą SUSTAIN 7. Šiame tyrime semaglutidas lyginamas su dulaglutidu, kuris taip pat nėra įtrauktas į kompensuojamų vaistų A sąrašą.

SUSTAIN 7 klinikinio tyrimo vertinimas.

Tai atviras, daugiacentris, 3b fazės, randomizuotas (Tarnyba pažymi, kad randomizacija nebuvo stratifikuota) klinikinis tyrimas. Kurio tikslas buvo palyginti tarpusavyje semaglutido ir dulaglutido saugumą ir efektyvumą. Į klinikinį tyrimą buvo įtraukti 1201 pacientas. Jie buvo suskirstyti į keturias grupes pagal gydymo režimą: 301 pacientas įtrauktas į semaglutido 0,5mg x1sav. grupę (toliau SE0,5), ir po 300 pacientų į semaglutido 1,0mg x1sav. (toliau SE1), dulaglutido 0,75mg x1sav. (toliau DU0,75), dulaglutido 1,5mg x1sav. (toliau DU1,5). Į tyrimą įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai, kurie serga antro tipo CD ir kurių HbA1c rodiklis buvo 7,0proc.-10,5proc. Pacientai, turėjo bent 90

dienu vartoti stabilią metformino dozę, kuri negalėjo būti mažesnė nei 1500mg/d (į klinikinį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai su 3 stadijos ir sunkesne lėtine inkstų liga. Maksimali metformino dozė į klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams yra 3000mg/d. Tarnyba pažymi, kad tyrimo eigoje nebuvo galima keisti metformino dozės. Todėl atsižvelgiant į tai, kokia pacientų populiacija buvo įtraukta į klinikinį tyrimą, negalima atmesti galimybių, kad nemažai daliai pacientų buvo skiriama per maža metformino doze, be galimybių ją padidinti esant aukštam HbA1c. Tokiems pacientams pagal klinikinio tyrimo protokolą buvo skiriamas gelbstintis gydymas pagal tyrėjo diskreciją).

Pagrindinės vertinamosios baigties (HbA1c pokytis lyginant pradinį rodiklį su užfiksuotu po 40sav.), rezultatai tarp grupių skyrėsi statistiškai reikšmingai. Lyginant su pradiniu, vidutinis HbA1c pokytis SE0,5 grupėje buvo 1,5proc. (SK 0,06), o DU0,75 1,1proc. (SK 0,05), skirtumas tarp rodiklių yra -0,4proc. (95proc. PI -0,55-0,25), jis yra statistiškai reikšmingas $p < 0,0001$. Lyginant didesnes semaglutido ir dulaglutido dozes, vidutinis HbA1c pokytis SE1,0 grupėje buvo 1,8proc. (SK 0,06), o DU1,5 1,4proc. (SK 0,06), skirtumas tarp rodiklių -0,41proc. (95proc. PI -0,57-0,25), jis taip pat statistiškai reikšmingas $p < 0,0001$.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis – kūno svorio pokytis 40 sav. lyginant su pradiniu. Lyginant su pradiniu, vidutinis svorio pokytis SE0,5 grupėje buvo 4,6kg (SK 0,28), o DU0,75 2,3kg (SK 0,27), svorio pokyčio skirtumas -2,26kg (95proc. PI -3,02-1,51), jis yra statistiškai reikšmingas $p < 0,0001$. Didelių semaglutido ir dulaglutido dozių grupėse, vidutinis svorio pokytis SE1,0 grupėje buvo 6,5kg (SK 0,28), o DU1,5 3,0kg (SK 0,27), skirtumas tarp rodiklių -3,55kg (95proc. PI -4,32-2,78), jis taip pat statistiškai reikšmingas $p < 0,0001$.

Saugumo atžvilgiu ryškesnių skirtumų tarp grupių nėra. Visose grupėse vyraujantys nepageidaujami įvykiai buvo pykinimas, viduriavimas ir vėmimas. Sunkių nepageidaujamų įvykių dažnis panašus.

SUSTAIN 7 vertinimo išvada:

SUSTAIN 7 klinikiniame tyrime pacientai patekę į semaglutido grupę pasiekė žemesnius HbA1c rodiklius, bei neteko daugiau svorio. Tačiau klinikinis tyrimas atliktas naudojant Lietuvoje šiuo metu neaktualų palyginamąjį gydymą (dulaglutidą), bei turėjo ženklų metodologinių trūkumų (atviras, nestratifikuota randomizacija, nestandartinė gydymo metforminu metodika). Todėl vaistinio preparato terapinei vertei nustatyti SUSTAIN 7 klinikinis tyrimas nėra tinkamas.

Išvada:

Remiantis pateikta papildoma medžiaga koreguotas SUSTAIN 6 įvertinimas pagal Jadad kriterijus, suteikiant papildomą balą, už pateiktą informaciją apie priežastis dėl kurių pacientai pasitraukė iš minėto klinikinio tyrimo. Pareiškėjo pateiktas SUSTAIN 7 klinikinis tyrimas šiuo metu yra neaktualus, dėl naudoto palyginamojo gydymo. Su kita pareiškėjo pateikta informacija Tarnyba susipažino ir įvertino (žr. Vertinimą). Tarnyba atsižvelgdama į sveikatos apsaugos ministro 2019 m. balandžio 5 d. įsakymo V-792 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“ 2.2 papunkčio, pateikia atnaujintą semaglutido terapinės vertės įvertinimą balais ir vertina jį 10 balų.

Terapinė vertė: 10 balų

Viršininkas



Gytis Andriulionis