



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-12-19 Jz. (118) Jz. -  
Bz.Bz

Kopija: UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
A. Juozapavičiaus g. 6/2, Vilnius  
Jura.Smilgaite@sanofi.com

I 2019-11-18 Nr. 41

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO PRALUENT  
(ALIROKUMABAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „Sanofi-Aventis Lietuva“ (toliau – Pareiškėjas) 2019-11-18 raštą, kuriame Pareiškėjas nesutinka su alirokumabo (Praluent) nustatyta terapine verte.

Tarnyba primena, kad alirokumabas yra žmogaus antikūnui IgG1 identiškas monokloninis antikūnas, kuris dideliu afinitetu ir specifiskai jungiasi prie PCSK9 ir slopina šio baltymo jungimąsi prie mažo tankio lipoproteinų receptorių, alirokumabas didina MTL prijungti galinčių MTLR skaičių ir todėl MTL-C kiekis kraujyje mažėja. Siūloma kompensuoti indikacija: Lipoproteinų apykaitos sutrikimai ir kitos lipidemijos (E78).

Pirminiam vertinimui buvo pateiktas klinikinis tyrimo ODYSSEY OUTCOMES, tai dvigubai aklas, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, paralelinių grupių, tarptautinis, daugiacentris klinikinis tyrimas. Sudėtinė pirminė baigtis, kurią sudaro mirtis dėl koronarinės širdies ligos, nemirtinas miokardo infarktas (MI), mirtinas ar nemirtinas išeminis insultas, hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos. Vertinamas laikas nuo randomizacijos iki pirmo pasitaikiusio įvykio.

Vertinime Tarnyba atkreipė dėmesį į tai, kad mirties rizika tarp grupių statistiskai reikšmingai nesiskyrė, bei į tai, kad tyrimo metu pacientams buvo skirtas gydymas įvairaus stiprumo dozių statiniais ir dėl to nebuvo aišku, kaip (ir ar) jos buvo keičiamos tyrimo metu. Taip pat tiriamųjų populiacija ne visiškai atitiko Lietuvos situaciją. Be to, kardiovaskulinės mirties bei mirties nuo bet kokių priežasčių rizika alirokumabo ir placebo grupėse reikšmingai nesiskyrė. Tarnyba pateikė išvadą - alirokumabo terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad jis ekvivalentiškas jau kompensuojamam gydymui (8 balai).

2019 m. lapkričio mėn. 18 d. Pareiškėjas pateikė nesutikimą su pirminio vertinimo metu nustatyta terapine verte ir papildomą medžiagą:

1. Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2016;38:ehw480.*

2. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégeault M-F, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2019;140:103–12.

3. Robinson JG, Jayanna MB, Brown AS, Aspary K, Orringer C, Gill EA, et al. Enhancing the value of PCSK9 monoclonal antibodies by identifying patients most likely to benefit. *J Clin Lipidol* 2019;13:525–37.

4. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13; 376(9753): 1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

5. Navarese EP, Andreotti F et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol to predict the extent of cardiovascular benefit from lipid-lowering therapies: a review. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Jan 1;5(1):47-54. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy038.

6. Navarese EP, Robinson G et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Apr 17; 319(15): 1566–1579. Published online 2018 Apr 17. doi: 10.1001/jama.2018.2525

7. G. De Backer, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 285 (2019) 135–146

8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;63(25 Pt B):2889–934

9. Protocol for: Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174. (Klinikinio tyrimo ODYSSEY OUTCOMES protokolą).

10. KITŲ STV AGENTŪRŲ VERTINIMAI

Šaltiniuose [1] bei [8] pateikiamos gydymo gairės, o [10] kitų STV agentūrų vertinimai. Šie dokumentai yra nevertinami terpinės vertės nustatymo metu. VVKT vertinimo metu terapinė vaisto vertė nustatoma atsižvelgiant į pateiktus duomenis siekiant juos pritaikyti Lietuvos populiacijai, todėl į užsienio valstybių nacionalinių taisyklių, metodikų, reikalavimų ar apribojimų skirtumus nėra atsižvelgiama.

Šaltinyje [3] pateikiamas PCSK9 monokloninių antikūnių kaštų efektyvumo vertinimas skirtingoms pacientų grupėms pagal jiems nustatytą MTL kiekį kraujyje. Terapinės vertės nustatymo metu kaštų efektyvumas nevertinamas.

Šaltiniuose [4], [6], [7] pateikiami straipsniai apie MTL kontrolės svarbą siekiant sumažinti kardiovaskulines mirtis bei mirštamumą dėl išeminės širdies ligos ir dislipidemijų gydymo efektyvumo bei saugumo aspektus. Nei viename iš šitų šaltinių alirokumabas nėra pagrindinis tiriamasis/aprašomasis vaistas. Todėl šie šaltiniai nėra vertinami.

Šaltinis [5] yra straipsnio santrauka. Pabrėžiama, jog terapinės vertės nustatymui yra vertinami tik pilni publikuoti bei recenzuoti straipsniai, todėl šis šaltinis nevertinamas.

**Dėl statinų dozių.** Pagal Pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas ne visi tyrime dalyvavę pacientai atitinka registruotą vaistinio preparato indikaciją (pacientams, kurie vartodami maksimalią toleruojamą statino dozę negali pasiekti tikslinio MTL-C kiekio arba kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinų vartoti negalima). Pagal tyrimo duomenis submaksimalias statinų dozes (40mg atorvastatino ar 20mg rozuvastatino) vartojo 61,0% pacientų alirokumabo ir 61,9% placebo grupėse. Pagal protokolą į tyrimą buvo įtraukti asmenys vartojantys 40-80mg atorvastatino arba 20-40mg rozuvastatino ARBA vartojantys maksimalias toleruojamas statinų dozes. Pagal naujai pateiktus duomenis pacientai galėjo būti įtraukiami su submaksimaliomis statinų dozėmis atsižvelgiant į nacionalinės registracijos nustatytais saugumo ir pacientų stebėjimo reikalavimais (60% visų tyrime dalyvavusių pacientų vartojo submaksimalias statinų dozes ir nėra aišku, ar tai buvo maksimalios

toleruojamos statinų dozės, ar maksimalios dozės buvo neskirtos atsižvelgiant į nacionalinius reikalavimus).

**Dėl efektyvumo ir mirštamumo.** Pareiškėjo pateiktoje publikacijoje (Steg et al, 2019) pateikti atnaujinti klinikinio tyrimo ODYSSEY OUTCOMES išgyvenamumo duomenys. Pagal naujus duomenis nustatyta, kad tyrimo metu iš viso mirė 726 (3,8%) pacientai – 334 (3,5%) alirokumabo ir 392 (4,1%) placebo grupėse. Pagal atnaujintus duomenis nustatyta, kad alirokumabo grupėje mirties dėl visų priežasčių dažnis buvo mažesnis nei placebo grupėje (rizikos santykis 0,85, 95% PI 0,73 – 0,98,  $p = 0,03$ ). Tačiau atsižvelgiant į tai, kad tyrimo statistinės analizės hierarchijoje mirties dėl visų priežasčių rizika buvo vertinama po mirties dėl koronarinės širdies ligos bei po kardiovaskulinės mirties rizikos (statistiškai reikšmingi skirtumai nenustatyti), todėl nustatyta p reikšmė vertinama kaip nominali (t.y. nėra aišku ar skaitinė jos reikšmė atitinka statistinio reikšmingumo kriterijų).

Pareiškėjo teigimu pagal iš anksto suplanuotą protokolą buvo vertinama 8242 pacientų, kurie galėjo būti stebimi  $\geq 3$  metų, mirties rizika, nustatyta, kad alirokumabo grupėje mirties dėl visų priežasčių dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei placebo grupėje (rizikos santykis 0,78, 95% PI 0,65 – 0,94,  $p = 0,01$ ). Pacientų, kurie buvo stebimi  $< 3$  metus mirties dėl visų priežasčių rizika reikšmingai nesiskyrė (rizikos santykis 0,96, 95% PI, 0,76 – 1,21,  $p = 0,19$ ). Tarnyba atkreipia dėmesį, kad vertinant mirties dažnį tarp pacientų, kurie buvo stebimi  $\geq 3$  metus analizės atlikimas buvo atliekamas **ne hierarchiškai** (skirtingai nei kitų antrinių baigčių), be to, pateiktame tyrimo protokole nėra pateiktas paaiškinimas, dėl ko analizė bus atliekama tokiu būdu (t.y. skirtingai nuo antrinių vertinamųjų baigčių hierarchine tvarka iki pirmos statistiškai nereikšmingos p reikšmės). Taip pat nėra aišku, ar pateiktos analizės statistinė galia buvo pakankama. Be to pateiktame klinikinio tyrimo protokole yra numatomas stebėjimas nuo 2 iki 5 metų, tačiau duomenų apie pacientų grupavimą pagal stebėjimo trukmę (stebėjimo trukmė iki 3 metų, arba  $\geq 3$  metų) nėra.

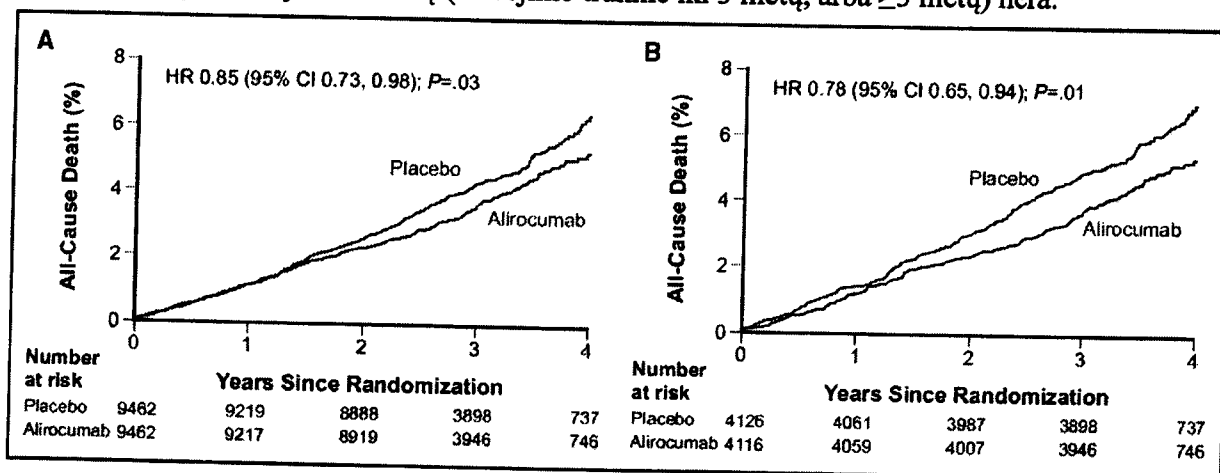


Figure 2. Prespecified all-cause death subgroup analysis.

A, All patients. B, Patients eligible for  $\geq 3$  years of follow-up. HR indicates hazard ratio.

Post-hoc analizėje buvo vertinamas alirokumabo efektyvumas priklausomai nuo pradinės MTL vertės. Nustatyta, kad mirties dėl visų priežasčių dažnis buvo mažesnis tų pacientų grupėje, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas MTL  $\geq 2,59$  mmol/l (100 mg/dl), tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (rizikos santykis 0,71, 95 % PI, 0,56-0,90,  $p = 0,12$ ). Todėl skaitinio skirtumo pagrįsti didesnę alirokumabo efektyvumą kuriame nors pogrupyje nepakanka.

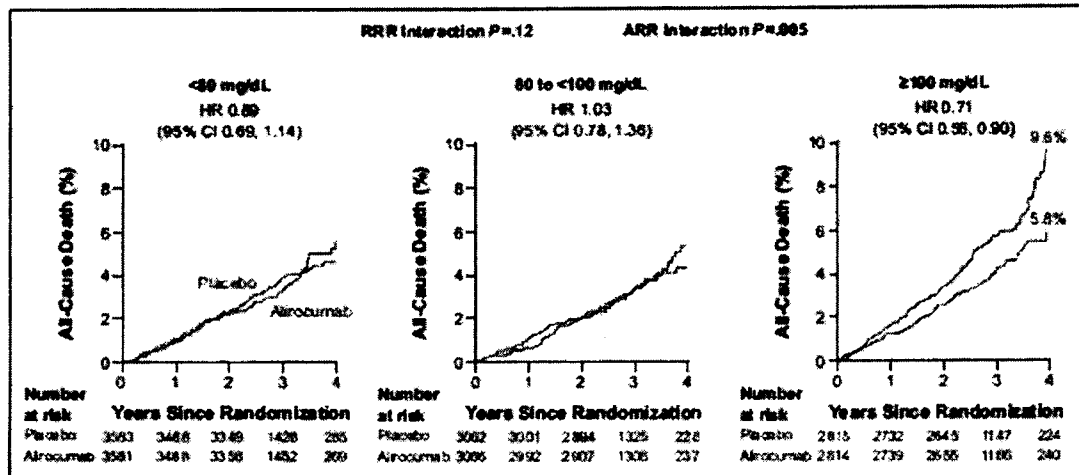


Figure 3. All-cause death by baseline low-density lipoprotein cholesterol subgroup. ARR indicates absolute risk reduction; HR, hazard ratio; and RRR, relative risk reduction.

Išvada: Terapinė vertė lieka tokia pati – 8 balai.

Atsižvelgiant į registruotą alirokumabo indikaciją (gydant maksimaliomis toleruotinomis statinų dozėmis), net ir įvertinus naujai pateiktus duomenis išlieka abejotinas tyrimo duomenų pritaikomumas Lietuvos populiacijai (60% visų tyrime dalyvavusių pacientų vartojo submaksimalias statinų dozes).

Mirties dėl visų priežasčių ITT (ang. *Intention to treat*) populiacijoje statistinis vertinimas atliktas nesilaikant protokole apibrėžtos hierarchinės antrinių vertinamųjų baigčių analizės eigos. Nėra aišku, kodėl pacientų stebėtų  $\geq 3$  metus mirties dėl visų priežasčių dažnis nebuvo vertinamas hierarchiškai bei nėra aišku ar statistinė galia šiems rezultatams buvo pakankama.

Įvertinus papildomai pateiktus duomenis vertinama, kad šio vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad jis ekvivalentiškas jau kompensuojamam gydymui.

Viršininko pavaduotojas,  
laikintai vykdantis viršininko funkcijas

Žydrūnas Martinėnas