



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

2019-05-03

Nr. (118) ZR
2019

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

į 2019-06-26

Nr. (1.2.10.3-
25)10-4163

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
Praluent (alirokumabas) injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje, 75 mg, N2.

Rekomenduojama dozė yra 75mg kas dvi savaites, leidžiant vaistą po oda.

Alirokumabas yra žmogaus antikūnui IgG1 identiškas monokloninis antikūnas, kuris dideliu afinitetu ir specifiskai jungiasi prie 9 tipo proproteino konvertazės subtilizino keksino (angl. proproteain convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9). PCSK9 hepatocitų paviršiuje jungiasi prie mažo tankio lipoproteinų receptorių (MTLR) ir skatina MTLR irimą kepenyse. MTLR yra pagrindinis receptorius, prijungiantis apytakoje esantį MTL, todėl PCSK9 sukiamas MTLR kiekio sumažėjimas lemia didesnio MTL-C kiekio kraujyje atsiradimą. Slopindamas PCSK9 jungimąsi prie MTLR, alirokumabas didina MTL prijungti galinčių MTLR skaičių ir todėl MTL-C kiekis mažėja.

Be to, MTLR prijungia daug trigliceridų sudėtyje turinčius LMTL liekanų lipoproteinus ir vidutinio tankio lipoproteinus (VTL). Dėl to gydymo alirokumabu metu gali sumažėti šių likutinių lipoproteinų kiekis, t. y. sumažėti apolipoproteino B (Apo B), ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (ne-DTL-C) ir trigliceridų (TG) kiekis. Be to, alirokumabas sumažina lipoproteino (a) [Lp(a)], kuris yra prie apolipoproteino (a) prisijungianti MTL forma, kiekį. Vis dėlto nustatyta, kad MTLR afinitetas Lp(a) yra mažas, todėl tikslus alirokumabo Lp(a) kiekį mažinančio poveikio mechanizmas nėra tiksliai išaiškintas.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Praluent skirtas vartoti pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija sergantiems suaugusiesiems papildomam gydymui kartu su dieta:

- derinyje su statinu arba su statinu ir kita lipidų kiekį mažinančia terapija pacientams, kurie vartodami maksimalią toleruojamą statino dozę negali pasiekti tikslinio MTL-C kiekio arba
- monoterapijai arba kartu su kita lipidų kiekį mažinančia terapija pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinų vartoti negalima.

Praluent skirtas vartoti nustatyta aterosklerozine širdies liga sergantiems suaugusiesiems papildomam gydymui kartu su kitų rizikos veiksnių korekcija, siekiant sumažinti MTL-C kiekį ir taip sumažinti kardiovaskulinę riziką:

- derinyje su maksimalia toleruojama statino doze kartu su lipidų kiekį mažinančia terapija ar be jos arba

- monoterapijai arba derinyje su kita lipidų kiekį mažinančia terapija pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinų vartoti negalima.

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

Lipoproteinų apykaitos sutrikimai ir kitos lipidemijos (E78).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pacientams po ūmaus koronarinio sindromo, kai vartodami maksimalią toleruojamą statino dozę negali pasiekti MTL-C tikslinio kiekio (≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) vartojant statinus) arba kuriems statinų vartoti negalima.

TLK-10-AM kodas – E78. Šiuo metu Lietuvoje kompensuojami vaistai lipoproteinų apykaitos sutrikimams ir kitoms lipidemijoms pagal A sąrašą:

- Atorvastatinas,
- fluvastatinas,
- rozuvastatinas,
- simvastatinas.
- Atorvastatinas su amlodipinu (sudėtinis vaistas) skiriamas tik tuo atveju, jei gali būti skiriami kompensuojamieji vaistai Amlodipinum ir Atorvastatinum.

Statinų skyrimo sąlygos:

1. Skiriama asmenims, kurių MLT cholesterolis ≥ 3 mmol/l ir kurie turi didelės širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos veiksnių. Didelės rizikos veiksniai apibrėžiami taip: 1) vidutinio sunkumo lėtinė inkstų liga (GFG 30-59 ml/min/1.73m²); 2) 1 ar 2 tipo cukrinis diabetas (CD) be organų taikinių pažeidimo; 3) apskaičiuotas SCORE rizikos balas mirti nuo ŠKL per 10 m. ≥ 5 proc. ir < 10 proc.
2. Skiriama asmenims, kurių MLT cholesterolis $\geq 1,8$ mmol/l ir kurie turi labai didelės ŠKL rizikos veiksnių. Labai didelės rizikos veiksniai apibrėžiami taip: 1) dokumentuota ŠKL: anksčiau buvęs miokardo infarktas, ūminis išemijos sindromas, koronarinė revaskuliarizacija, perkutaninė vainikinių arterijų intervencija, vainikinių arterijų jungčių operacija (VAJO), kitos revaskuliarizacijos procedūros; 2) smegenų infarktas (insultas) ar praeinantis smegenų išemijos priepuolis; 3) periferinių arterijų liga; 4) vaizdiniais tyrimais dokumentuota ŠKL (nustatyta aterosklerozinė plokštelė vainikinėse ar miego arterijose); 5) 1 ar 2 tipo CD su organų taikinių pažeidimu; 6) sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (< 30 mL/min/1,73 m²); 7) apskaičiuotas SCORE rizikos balas mirti nuo ŠKL per 10 m. ≥ 10 proc.
3. Skiriama asmenims, kuriems nustatyta ankstyvos ŠKL anamnezė (ŠKL įvykis įvyko pirmos eilės vyriškos lyties giminaičiams iki 55 m. amžiaus ar pirmos eilės moteriškos lyties giminaitėms iki 65 m.), jei jų MTL cholesterolis ≥ 5 mmol/l.
4. Skiriama asmenims, kurių MLT cholesterolis $\geq 3,0$ mmol/l ir kurie turi vidutinės ŠKL rizikos veiksnių. Vidutinės ŠKL rizikos veiksniai apibrėžiami taip: SCORE rizikos balas mirti nuo ŠKL per 10 m. ≥ 1 proc. ir < 5 proc.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus

balų skaičius 5).

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoal801174. Epub 2018 Nov 7. PubMed PMID: 30403574. [23].

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402)	1	1	0	1	1	0	1	5

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

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

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Tyrimo dizainas:

Dvigubai aklas, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, paralelinių grupių, tarptautinis, daugiacentris klinikinis tyrimas.

Tinkami pacientai prieš randomizaciją bent 4 sav. (iki 16 sav.) būna įžanginėje fazėje, per kurią gauna intensyvią terapiją statiniais (atorvastatinas 40 ar 80 mg arba rozuvastatinas 20 ar 40 mg; arba maksimalią toleruojamą atorvastatino ar rozuvastatino dozę; tam tikrais atvejais galėjo gauti kitą nei statinai lipidus mažinančią terapiją). Įžanginės fazės metu nepasiekę terapinio tikslo (MTL-C \geq 70mg/dl ar ApoB \geq 80mg/dl ar ne-DTL-C \geq 100mg/dl) pacientai randomizuojami. Alirokumabo grupėje pacientams, kurie nepasiekę tikslinio MTL-C lygio po 1 mėn., dozė išlaikant aklumą koreguojama iki 150mg kas dvi savaites. Dvigubai aklas gydymas tęsiamas, kol visi išgyvenę randomizuoti pacientai bus stebimi bent 24 mėn. arba bus pasiektas nustatytas įvykių skaičius (1613 įvykių), kas pirmiau.

Pacientai randomizuoti nuo 2012 m. lapkričio iki 2015 m. lapkričio (išskyrus Kiniją: 613 pacientų randomizuoti nuo 2016 m. gegužės iki 2017 m. vasario). Dvigubai aklas gydymas tęsiamas, kol visi išgyvenę randomizuoti pacientai bus stebimi bent 24 mėn. arba bus pasiektas nustatytas įvykių skaičius (1.613 įvykių), kas pirmiau. Planuojama tyrimo trukmė yra 64 mėn.

Gydymui skirtų rinkinių numerių randomizuotas sąrašas centralizuotai generuotas kompiuterinės programos. Naudotas atvirkštinės blokinės randomizacijos būdas. Pacientai randomizuoti santykiu 1:1 į gydymo alirokumabu arba placebo grupes, randomizacija stratifikuotas pagal tyrimo šalį. Gydymo rinkinių numeriai paskiriami per Centralizuoto gydymo paskyrimo sistemą, naudojant interaktyvią balso atsakiklio sistemą (angl. interactive voice response system, IVRS) arba interaktyvią interneto atsakiklio sistemą (angl. interactive web response system, IWRS).

Tyrimas dvigubai aklas. Alirokumabas ir placebo pateikiami identiškuose automatiniuose švirkštikliuose, vienodai supakuotose, paženklintuose numeriais, kurie buvo generuoti

kompiuterinės programos. Pacientams, tyrėjams ir tyrimo vietos personalui tyrimo gydymas maskuojamas viso gydymo metu ir jie neturi priėjimo prie randomizacijos kodų.

Alirokumabo dozės koregavimas atliktas laikantis aklumo. Laikantis konfidencialumo, centrinė laboratorija informuos Nepriklausomą gydytoją apie visus pacientus, kuriems du kartus iš eilės MTL-C > 25 mg/dl. Nepriklausomas gydytojas peržiūrės visus paciento duomenis ir vertins galimą nepageidaujamų poveikių riziką, kuri potencialiai gali atsirasti dėl žemo MTL-C lygio.

Pirminė vertinamoji baigtis:

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. Visi kardiovaskuliniai įvykiai, įtariami kaip vertinamoji baigtis, akiai peržiūrimi Klinikinių įvykių komiteto (KĪK). Analizei naudojami tik KĪK patvirtinti įvykiai.

Antrinės vertinamosios baigtys:

- Koronarinės širdies ligos įvykis. (Mirtis dėl koronarinės ligos, nemirtinas MI, hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos, koronarų revaskuliarizacija dėl išemijos.)
- Didelis Koronarinės širdies ligos įvykis. (Mirtis dėl koronarinės ligos, nemirtinas MI).
- Visi Kardiovaskuliniai įvykiai. (Mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, nemirtinas MI, nemirtinas išeminis insultas, hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos, koronarų revaskuliarizacija dėl išemijos).
- Sudėtinė baigtis - mirtis dėl visų priežasčių, nemirtinas MI, nemirtinas išeminis insultas.
- Mirtis dėl koronarinės ligos.
- Mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių.
- Mirtis dėl bet kokių priežasčių.
- Individualūs pirminės baigties komponentai.

Įtraukimo kriterijai:

- Amžius ≥ 40 m.
- Hospitalizuoti dėl ūmios koronarų ligos (MI ar nestabili krūtinės angina) prieš 1-12 mėn. iki randomizacijos.
- Taikoma didelio intensyvumo statinų terapija (atorvastatinas po 40-80 mg/d, arba rozuvastatinas po 20-40 mg/d, arba maksimali toleruojama vieno iš šių preparatų dozė ≥ 2 savaites), tačiau nepasiekiami tinkama lipidų kontrolė (MTL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l), ar ne-DTL-C ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l), ar ApoB ≥ 80 mg/dl).

Neįtraukimo kriterijai:

- Nekontroliuojama hipertenzija.
- III ar IV klasės širdies nepakankamumas pagal NYHA klasifikaciją ar kairiojo skilvelio išmetimo frakcija $< 25\%$ (jei išmatuota).
- Buvęs hemoraginis insultas.
- Nevalgius trigliceridai > 400 mg/dl (4,52 mmol/l).
- Naudojami kitokie fibratai nei fenofibratas ar fenofibrinė rūgštis.
- Atsinaujinęs ŪKS per 2 sav. prieš randomizaciją.
- Koronarinė revaskuliarizacija atlikta per 2 sav. iki randomizacijos ar planuojama po randomizacijos.
- Kepenų transaminazės > 3 virš viršutinės normos ribos (VNR).
- Hepatitas B ar C.
- Kreatininas > 3 virš VNR.
- Apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (eGFR) < 30 ml/min./1,73m².

Tiriamųjų charakteristikos tyrimo pradžioje:

Randomizacijos metu tyrimo grupių charakteristikos buvo subalansuotos. Dauguma įtrauktų pacientų buvo po MI (83,2 % alirokumabo ir 82,8% placebo grupėje), mažesnę dalis po nestabilios krūtinės anginos (16,6% ir 17,1%). Laiko nuo ŪKS iki randomizacijos mediana su tarpkvartiliniais intervalais 2,6 (1,7-4,4 mėn) alirokumabo ir 2,6 (1,7-4,3) placebo grupėje. Dauguma pacientų (92,1%) į tyrimą įtraukti dėl MTL-C ≥ 70 mg/dl, iš likusių daugiausiai (7,2%) atitiko ne-DTL-C kriterijus. Dauguma pacientų buvo gydomi metodikose rekomenduojamais vaistais ir jiems buvo atlikta koronarų revaskuliarizacija.

Randomizacijos metu 88,8% pacientų gavo atorvastatino 40-80 mg dozę per dieną ar rozuvastatino 20 - 40 mg dozę per dieną. Tyrimo pradžioje MTL-C lygio vidurkis (\pm standartinis nuokrypis) buvo 92 \pm 31 mg/dl.

	Alirokumabas (N=9462)	Placebas (N=9462)
Amžius, m.	58,5 \pm 9,3	58,6 \pm 9,4
Moterys, sk. (%)	2390 (25,3)	2372 (25,1)
Rasė, sk. (%)		
Baltaodžiai	7500 (79,3)	7524 (79,5)
Azijiečiai	1251 (13,2)	1247 (13,2)
Juodaodžiai	235 (2,5)	238 (2,5)
Kita	475 (5,0)	451 (4,8)
Regionas, sk. (%)		
Centrinė ir Rytų Europa	2719 (28,7)	2718 (28,7)
V. Europa	2084 (22,0)	2091 (22,1)
Kanada ar JAV	1435 (15,2)	1436 (15,2)
Lotynų Amerika	1293 (13,7)	1295 (13,7)
Azija	1150 (12,2)	1143 (12,1)
Kita pasaulio dalis	781 (8,3)	779 (8,2)
Medicininė istorija prieš ŪKS, sk. (%)		
Hipertenzija	6205 (65,6)	6044 (63,9)
Cukrinis diabetas	2693 (28,5)	2751 (29,1)
Rūkantys	2282 (24,1)	2278 (24,1)
Šeimoje anksčiau nustatyta koronarinė širdies liga	3408 (36,0)	3365 (35,6)
Miokardo infarktas	1790 (18,9)	1843 (19,5)
Perkutaninė koronarinė intervencija	1626 (17,2)	1615 (17,1)
Vainikinių arterijų šuntavimas	521 (5,5)	526 (5,6)
Insultas	306 (3,2)	305 (3,2)
Periferinė arterijų liga	373 (3,9)	386 (4,1)
Stazinis širdies nepakankamumas	1365 (14,4)	1449 (15,3)
Ūminis koronarinis sindromas, sk. (%)		
ST segmento pakilimo miokardo infarktas	3301 (34,9)	3235 (34,2)
Ne-ST segmento pakilimo miokardo infarktas	4574 (48,3)	4601 (48,6)
Nestabili krūtinės angina	1568 (16,6)	1614 (17,1)
Nėra duomenų	19 (<0,1)	12 (<0,1)
Perkutaninė koronarinė intervencija ar Vainikinių arterijų šuntavimas dėl ŪKS, sk. (%)	6798 (71,8)	6878 (72,7)
Laiko nuo ŪKS iki randomizacijos mediana (IQR), mėn.	2,6 (1,7-4,4)	2,6 (1,7-4,3)

Kūno masės indeksas, kg/m ²	28,5±4,9	28,5±4,8
Medikamentinis gydymas randomizacijos metu, sk. (%)		
Lipidus modifikuojantys vaistai		
Didelės dozės atorvastatino/rozuvastatino	8380 (88,6)	8431 (89,1)
Atorvastatinas 80 mg ar rozuvastatinas 40 mg	2607 (27,6)	2572 (27,2)
Atorvastatinas 40 mg ar rozuvastatinas 20 mg	5773 (61,0)	5859 (61,9)
Mažos ar vidutinės atorvastatino/rozuvastatino dozės	830 (8,8)	777 (8,2)
Kiti statinai	19 (0,2)	27 (0,3)
Ne statinai	227 (2,4)	233 (2,5)
Ezetimibas	269 (2,8)	285 (3,0)
Antiagregantai	9350 (98,8)	9354 (98,9)
Aspirinas	9050 (95,6)	9036 (95,5)
P2Y12 inhibitorius	8296 (87,7)	8245 (87,1)
Vitamino K antagonistai ar kiti geriami antikoaguliantai	378 (4,1)	403 (4,3)
Beta- blokeriai	7998 (84,5)	7992 (84,5)
Angiotenzino konvertazės inhibitoriai ar angiotenzino II receptorių blokeriai	7356 (77,7)	7360 (77,8)
Statinų naudojimas per 3 mėn. prieš ŪKS, sk. (%)	3090 (32,7)	3074 (32,5)
Lipidų lygis randomizacijos metu		
MTL-C		
Vidurkis	92 ± 31	92 ± 31
Mediana	87 (73–104)	87 (73–104)
Ne-DTL-C		
Vidurkis	122 ± 35	123 ± 36
Mediana	115 (99–136)	115 (99–137)
Apolipoproteinas B		
Vidurkis	83 ± 21	83 ± 22
Mediana	79 (69–93)	80 (69–93)
DTL-C	43 (37–50)	42 (36–50)
Apolipoproteinas A1	131 (118–148)	132 (117–147)
Trigliceridai	129 (94–181)	129 (95–183)
Lipoproteinai	21 (7–59)	22 (7–60)

PASTABA 1.

ODYSSEY OUTCOMES tyrime randomizacijos metu 88,8% pacientų gavo atorvastatino 40-80 mg dozę per dieną ar rozuvastatino 20 - 40 mg dozę per dieną. Yra pateikti duomenys kad po 1 metų stebėjimo didelės statinų dozės buvo skiriamos 84,7% pacientų alirokumabo grupėje ir 86,2% pacientų placebo grupėje; o po 3 metų stebėjimo gydymas buvo skiriamas 82,8% alirokumabo grupėje ir 86,6% placebo grupėje, tačiau tikslios dozės su pacientų skaičiumi yra nurodomos tik randomizacijos pradžioje: atorvastatino (80mg) ar rozuvastatino (40mg) dozės gavo 27,6% pacientų alirokumabo ir 27,2% placebo grupėse, submaksimalias dozės (40mg atorvastatino ar 20mg rozuvastatino) 61,0% alirokumabo ir 61,9% placebo grupėse.

Pagal alirokumabo skyrimo sąlygas Lietuvoje alirokumabas turėtų būti skiriamas tuomet kai skiriant maksimaliomis toleruojamomis dozėmis atorvastatiną arba rozuvastatiną nepavyksta sumažinti MTL-C koncentracijos iki <1,8 mmol/l arba pacientai šių dviejų statinų netoleruoja. Kadangi į tyrimą buvo įtraukti asmenys vartojantys 40-80mg atorvastatino arba 20-40mg rozuvastatino ARBA vartojantys maksimalias toleruojamas statinų dozės, nėra iki galo aišku ar didžioji į tyrimą įtrauktų pacientų dalis (60%) gavusi submaksimalią statinų dozę jau vartojo

maksimalią toleruojamą dozę.

Taip pat neaišku ar tyrimo metu buvo atliktos šių vaistų skyrimo korekcijos (yra aprašyta, kad nepasiekiant tikslios MTL-C koncentracijos per 1 mėn. alirokumabo dozė buvo didinama iki 150mg dukart per mėn., tačiau duomenų apie statinų dozių korekcijas nėra).

Statinų terapijos intensyvumas apibrėžiamas remiantis Amerikos Širdies Koledžo bei Amerikos Širdies Asociacijos rekomendacijomis (angl. *American College of Cardiology/American Heart Association*). Duomenys pateikiami lentelėje.

Statinas	Intensyvumas		
	Didelis	Vidutinis	Mažas
Atorvastatinas	≥40 mg	10 - <40 mg	<10 mg
Rozuvastatinas	≥20 mg	5 - <20 mg	<5 mg

Rezultatai:

Pacientų stebėjimo mediana buvo 2,8 metų (TKI 2,3-3,4). Pirmą laiką paskirtas gydymas buvo nutrauktas 1343 (14,2%) pacientams alirokumabo grupėje ir 1496 (15,8%) pacientams placebo grupėje.

Sudėtinės pirminės baigties įvykiai buvo nustatyti 903 pacientams (9,5%) alirokumabo grupėje ir 1052 pacientams (11,1%) placebo grupėje. Apskaičiuota įvykio Kaplan-Meier tikimybė per 4 metus buvo 12,5% alirokumabo grupėje ir 14,5% placebo grupėje (rizikos santykis RS 0,85; 95% pasikliautinis intervalas [PI] 0,78 – 0,93; $P < 0,001$). Rizikos santykis nei vienoje protokole apibrėžtoje pogrupio analizėje reikšmingai nesiskyrė.

Pirminės sudėtinės baigties įvykių dažnis placebo grupėje skyrėsi priklausomai nuo MTL-C pradinio lygio (<80, 80 iki <100 ir ≥100 mg/dl), didesnis įvykių dažnis buvo tarp pacientų su didesniu MTL-C. Pagal nesuplanuotos analizės rezultatus didžiausias absoliutus sudėtinės pirminės baigties įvykių rizikos sumažėjimas gydant alirokumabu buvo tarp pacientų, kurių MTL-C pradinis lygis buvo ≥100 g/dl. Intensyvus MTL-C mažinimas aiškia naudą mažinant mirtingumą teikia pacientams, kurių pradinis MTL-C lygis yra ≥100 mg/dl.

Antrinės baigtys buvo vertinamos hierarchiškai, analizė nutraukta po pirmos nereikšmingos P reikšmės.

Atlikus antrinių baigčių vertinimus nustatyta, kad koronarinės širdies ligos įvykio dažnis 12,7% (n=1199) alirokumabo grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei placebo grupėje 14,3% (n=1349), rizikos santykis 0,88 (PI 0,81-0,95, $p=0,001$).

Didelio koronarinės širdies ligos įvykio dažnis taip pat statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp grupių, rizikos santykis 0,88 (PI 0,80-0,96, $p=0,006$). Didelis koronarinės širdies ligos įvykis nustatytas 793 (8,4%) pacientams alirokumabo ir 899 (9,5%) pacientams placebo grupėse.

Visų kardiovaskulinių įvykių dažnis statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp grupių, rizikos santykis 0,87 (PI 0,81-0,94, $p < 0,001$). Bet koks kardiovaskulinis įvykis nustatytas 1301 (13,7%) pacientams alirokumabo ir 1474 (15,6%) pacientams placebo grupėse.

Sudėtinės antrinės baigties (mirtis dėl visų priežasčių, nemirtinas MI, nemirtinas išeminis insultas) dažniai taip pat statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp grupių, rizikos santykis 0,86 (PI 0,79-0,93, $p < 0,001$). Sudėtinė antrinė baigtis nustatyta 973 (10,3%) alirokumabo ir 1126 (11,9%) placebo grupėje.

Mirties dėl koronarinės širdies ligos rizika reikšmingai nesiskyrė tarp alirokumabo ir placebo gr.: alirokumabo gr. įvyko 205 (2,2 %) pacientų, placebo gr. 2 (2,3 %) pacientų; $p = 0,38$. Kardiovaskulinės mirties rizika tarp alirokumabo ir placebo gr. buvo panaši: alirokumabo gr. įvyko 240 (2,5 %) pacientų, placebo gr. 271 (2,9 %) pacientų; p - nepateikta. Mirtis dėl bet kurios priežasties taip pat žymiai nesiskyrė tarp abiejų gr.: alirokumabo gr. įvyko 334 (3,5 %) pacientams, placebo gr. – 392 (4,1 %) pacientams; p - nepateikta.

	Alirokumabas (N=9462)	Placebas (N=9462)	RS (95% PI)	P reikšmė
Sudėtinė pirminė baigtis , kurią sudaro mirtis dėl koronarinės širdies ligos, nemirtinas MI, mirtinas ar nemirtinas išeminis insultas, hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos.	903 (9,5)	1052 (11,1)	0,85 (0,78–0,93)	<0,001
Svarbiausios antrinės baigtys pagal vertinimo hierarchiją				
Koronarinės širdies ligos įvykis	1199 (12,7)	1349 (14,3)	0,88 (0,81–0,95)	0,001
Didelis Koronarinės širdies ligos įvykis	793 (8,4)	899 (9,5)	0,88 (0,80–0,96)	0,006
Visi Kardiovaskuliniai įvykiai	1301 (13,7)	1474 (15,6)	0,87 (0,81–0,94)	<0,001
Sudėtinė baigtis - mirtis dėl visų priežasčių, nemirtinas MI, nemirtinas išeminis insultas	973 (10,3)	1126 (11,9)	0,86 (0,79–0,93)	<0,001
Mirtis dėl koronarinės ligos	205 (2,2)	222 (2,3)	0,92 (0,76–1,11)	0,38¶
Mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių	240 (2,5)	271 (2,9)	0,88 (0,74–1,05)	
Mirtis dėl bet kokių priežasčių	334 (3,5)	392 (4,1)	0,85 (0,73–0,98)	
Kitos baigtys				
Nemirtinas MI	626 (6,6)	722 (7,6)	0,86 (0,77–0,96)	
Mirtinas ar nemirtinas išeminis insultas	111 (1,2)	152 (1,6)	0,73 (0,57–0,93)	
Hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos	37 (0,4)	60 (0,6)	0,61 (0,41–0,92)	
Revaskuliarizacija dėl išemijos	731 (7,7)	828 (8,8)	0,88 (0,79–0,97)	
Hospitalizacija dėl stazinio širdies nepakankamumo	176 (1,9)	179 (1,9)	0,98 (0,79–1,20)	

3.3. Vaistinio preparato saugumas

ODYSSEY OUTCOMES tyrimo metu nepageidaujamų poveikių (NP) ir laboratorinių tyrimų nukrypimų dažnis buvo panašus alirokumabo grupėje lyginant su placebo grupe, išskyrus injekcijos vietos reakciją (3,8% alirokumabo grupėje vs 2,1% placebo grupėje, $P < 0,001$). Alirokumabo grupėje dėl injekcijos vietos reakcijos 26 pacientai nutraukė gydymą po 8,3 mėn. medianos, placebo grupėje gydymą nutraukė 3 pacientai.

Per pacientų stebėjimo laikotarpį (mediana 2,8 m.) nebuvo reikšmingo NP dažnio skirtumo tarp dviejų grupių tyrime, išskyrus reakcijos injekcijos vietoje. Tai rodo, kad alirokumabas yra gerai toleruojamas ir tinkamas ilgalaikiam vartojimui.

Tai papildė ir Europos Vaistų Asociacijos atliktas alirokumabo vertinimas, kuriame be ODYSSEY OUTCOMES tyrimo dar buvo įvertinami ir pirmų fazių klinikinių tyrimų duomenys. Tyrimų metu nepageidaujamų reiškinių dažniai buvo panašūs tarp alirokumabo ir placebo grupių (75,8 proc. palyginti su 77,1 proc.). Panašiu dažniu buvo pranešta ir apie rimtus nepageidaujamus reiškinius (23,3% vs. 24,9%). Nutraukimas dėl nepageidaujamų poveikių taip pat buvo panašus (3,6%, palyginti su 3,4%). Dažniausi sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo neširdinis krūtinės

skausmas, angina pectoris, pneumonija, prieširdžių virpėjimas, sinkopė, ūminė inkstų pažaida, osteoartritas ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga, visi šie nepageidaujami poveikiai pasireiškė panašiais dažniais alirokumabo ir placebo grupėse..

Dažniausias alirokumabo šalutinis poveikis, palyginti su placebo ($\geq 0,5\%$ skirtumas), buvo injekcijos vietos reakcija (3,8%, palyginti su 2,1%), kuri dažniausiai pasireiškė pirmaisiais gydymo metais. Ši reakcija dažniausiai buvo lengva ar vidutinio sunkumo, trumpalaikė (6–8 dienos) ir dažniausiai pasireiškė tik vieną kartą (70%, palyginti su 80%). Jokių aiškių alirokumabo poveikio raumenų, skeleto ir jungiamojo audinio sutrikimams požymių nebuvo (25,4% vs. 25,3%).

	Allrokumabas (N=9451)	Placebas (N=9443)
Nepageidaujami poveikiai, sk. (%)		
Visi NP	7165 (75,8)	7282 (77,1)
Pavojingi NP	2202 (23,3)	2350 (24,9)
Mirtį sukiantys NP	181 (1,9)	222 (2,4)
NP, dėl kurių nutrauktas gydymas tyrime	343 (3,6)	324 (3,4)
Injekcijos vietos reakcija	360 (3,8)	203 (2,1)
Bendra alerginė reakcija	748 (7,9)	736 (7,8)
Diabeto pablogėjimas ar komplikacijos tarp pacientų su diabetu tyrimo pradžioje, sk./viso sk. (%)	506/2688 (18,8)	583/2747 (21,2)
Nauji diabeto atvejai, sk./viso sk. (%)	648/6763 (9,6)	676/6696 (10,1)
Neurokognityviniai sutrikimai	143 (1,5)	167 (1,8)
Kepenų sutrikimai	500 (5,3)	534 (5,7)
Katarakta	120 (1,3)	134 (1,4)
Hemoraginis insultas	9 (<0,1)	16 (0,2)
Laboratoriniai nukrypimai,		
Alanino aminotransferazė >3 VNR	212/9369 (2,3)	228/9341 (2,4)
Aspartato aminotransferazė >3 VNR	160/9367 (1,7)	166/9338 (1,8)
Bendras bilirubinas >2 VNR	61/9368 (0,7)	78/9341 (0,8)
Kreatinino kinazė >10 VNR	46/9369 (0,5)	48/9338 (0,5)
Antikūnai prieš vaistus †	67/9091 (0,7)	32/9097 (0,4)
Neutralizuojantys antikūnai prieš vaistus	43/9091 (0,5)	6/9097 (<0,1)

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □

Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesiogines (arba validuotas pakaitines) pagrindines ar antrines esmines vertinamosios baigties rezultatus.	12 □

4. Išvada

Terapinė vertė balais 8

Paaiškinimai

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.

Vertinimui pateikto klinikinio tyrimo ODYSSEY OUTCOMES rezultatai parodė, jog alirokumabas statistiskai reikšmingai 15% sumažino kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto, išeminio insulto, hospitalizavimo dėl nestabilios krūtinės anginos (pirminė vertinamoji baigtis) lyginant su placebo. Pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis pasiekta 903 (9,8 %) pacientų alirokumabo gr. ir 1054 (11,3 %) pacientų placebo gr. (rizikos santykis RS 0,85; 95% pasikliautinis intervalas [PI] 0,78 – 0,93; P<0,001).

Atlikus antrinių baigčių vertinimus nustatyta, kad koronarinės širdies ligos įvykio (rizikos santykis 0,88, PI 0,81-0,95, p=0,001), didelio koronarinės širdies ligos įvykio (rizikos santykis 0,88, PI 0,80-0,96, p=0,006), visų kardiovaskulinių įvykių (rizikos santykis 0,87, PI 0,81-0,94, p<0,001) dažniai alirokumabo grupėje buvo statistiskai reikšmingai mažesni nei placebo grupėje.

Išanalizavus atskirai įvykius nustatyta, jog mirties dėl koronarinės širdies ligos rizika reikšmingai nesiskyrė tarp alirokumabo ir placebo gr.: alirokumabo gr. įvyko 205 (2,2 %) pacientų, placebo gr. 2 (2,3 %) pacientų; p – 0,38. Kardiovaskulinės mirties rizika tarp alirokumabo ir placebo gr. buvo panaši: alirokumabo gr. įvyko 240 (2,5 %) pacientų, placebo gr. 271 (2,9 %) pacientų; p - nepateikta. Mirtis dėl bet kurios priežasties taip pat žymiai nesiskyrė tarp abiejų gr.: alirokumabo gr. įvyko 334 (3,5 %) pacientams, placebo gr. – 392 (4,1 %) pacientams; p - nepateikta.

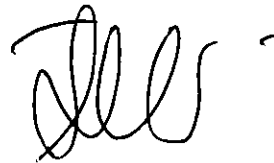
Tačiau dėl tyrimo dizaino metodikos trūkumų (didžioji įtrauktų pacientų dalis vartojo submaksimalias statinų dozes ir nėra aišku ar tai didžiausios toleruojamos statinų dozės, nėra aišku ar buvo atliekamos statinų dozių korekcijos bei kaip kito pacientų grupių pagal statino dozes proporcijos tyrimo eigoje) nėra aišku ar alirocumabas atitinka Lietuvoje registruotą skyrimo indikaciją. Taip pat kardiovaskulinės mirties bei mirties nuo bet kokių priežasčių rizika alirocumabo ir placebo grupėse reikšmingai nesiskyrė.

Tačiau atsižvelgiant į tai, kad mirties rizika tarp grupių nesiskyrė bei į tai, kad tyrimo metu pacientai gavo statinus įvairaus stiprumo dozėmis ir nėra aišku ar ir kaip jos buvo keičiamos tyrimo metu, taip pat tiriamųjų populiacija ne visiškai atitiko Lietuvos situacijos (žr. Pastaba 1), vertinama, kad šio vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad jis ekvivalentiškas jau kompensuojamam gydymui

CADTH (Kanada)	The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that alirocumab be reimbursed as an adjunct to diet and maximally tolerated statin therapy in adult patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), who require additional lowering of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), if the following clinical criteria and condition are met: Criteria: 1. Patient has a confirmed diagnosis of HeFH; 2. Patient is unable to reach the target LDL-C level specified in current guidelines; 3. Patient is currently receiving optimally tolerated standard of care (maximally tolerated statins (MTS) with or without ezetimibe). Condition: Reduced price. https://www.cadth.ca/alirocumab
SMC (Škotija)	alirocumab (Praluent®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Indication under review: adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet: - in combination with a statin or statin with other lipid lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin or, alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated. SMC restriction: for specialist use only in patients at high cardiovascular risk as follows: - patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) and LDL-C ≥ 5.0 mmol/L, for primary prevention of cardiovascular events or, - patients with HeFH and LDL-C ≥ 3.5 mmol/L, for secondary prevention of cardiovascular events or, - patients at high risk due to previous cardiovascular events and LDL-C ≥ 4.0 mmol/L or, - patients with recurrent/polyvascular disease and LDL-C ≥ 3.5 mmol/L. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alirocumab-praluent-fullsubmission-114716/
HAS (Prancūzija)	The Commission considers that the addition of PRALUENT to optimized lipid-lowering treatment does not result in an improvement in actual benefit (ASMR V) in the management of adult patients with a history of recent SCA (secondary prevention), and are not controlled (LDL-c = 0.7 g / L) despite optimized lipid-lowering treatment including at least one statin at the maximum tolerated dose. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3081881/fr/praluent
NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimas nerastas

TLV (Švedija)	Vertinimas nerastas												
iQwig (Vokietija)	<p>Table 6: Alirocumab – extent and probability of added benefit</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Research question</th> <th>ACT</th> <th>Extent and probability of added benefit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A Patients for whom statins are a treatment option^{a, b}</td> <td>Maximum tolerated drug and dietary treatment to reduce lipid levels</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>B Patients for whom statin treatment is not an option due to contraindications or treatment-limiting adverse events^b</td> <td>Other lipid-lowering drugs (fibrates or anion exchangers or cholesterol resorption inhibitors) as monotherapy</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> <tr> <td>C Patients in whom drug and dietary lipid-lowering options have been exhausted</td> <td>LDL apheresis (as “last resort” in refractory disease)^c</td> <td>Added benefit not proven</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: In combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin. b: According to the stipulations specified in the limitations of prescription for lipid-lowering drugs requiring prescription in Appendix III of the Pharmaceutical Directive [3]. c: Documented maximum tolerated drug and dietary treatment to reduce lipid for at least 12 months is the general prerequisite for LDL apheresis. Concomitant lipid-lowering drug and dietary treatment is possible and should be appropriately recorded. ACT: appropriate comparator therapy; LDL: low-density lipoprotein; LDL-C: LDL cholesterol</p> <p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=delstrigo&date_from=&date_to=</p>	Research question	ACT	Extent and probability of added benefit	A Patients for whom statins are a treatment option ^{a, b}	Maximum tolerated drug and dietary treatment to reduce lipid levels	Added benefit not proven	B Patients for whom statin treatment is not an option due to contraindications or treatment-limiting adverse events ^b	Other lipid-lowering drugs (fibrates or anion exchangers or cholesterol resorption inhibitors) as monotherapy	Added benefit not proven	C Patients in whom drug and dietary lipid-lowering options have been exhausted	LDL apheresis (as “last resort” in refractory disease) ^c	Added benefit not proven
Research question	ACT	Extent and probability of added benefit											
A Patients for whom statins are a treatment option ^{a, b}	Maximum tolerated drug and dietary treatment to reduce lipid levels	Added benefit not proven											
B Patients for whom statin treatment is not an option due to contraindications or treatment-limiting adverse events ^b	Other lipid-lowering drugs (fibrates or anion exchangers or cholesterol resorption inhibitors) as monotherapy	Added benefit not proven											
C Patients in whom drug and dietary lipid-lowering options have been exhausted	LDL apheresis (as “last resort” in refractory disease) ^c	Added benefit not proven											

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas