

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A 2019-07-16
20... m. mėn. d.
Nr. 13541

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

2019-07-16 Nr. 11.11/KA-1115

[2019-07-23 Nr.19-122

Kopija:
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
El. paštas: andriusr@amgen.com

DĖL EVOLOKUMABO (REPATHA) PIRMINĖS PARAIŠKOS PERVERTINIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), laikydama si sveikatos apsaugos ministro 2019 m. liepos mėn. 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, pagal kompetenciją pateikia naujai nustatytą evolokumabo (Repatha) terapinės vertės balą.

2019 m. liepos mėn. 23 d. Pareiškėjas pateikė nesutikimą su pirminio vertinimo metu nustatyta terapine verte ir klinikinio tyrimo FOURIER protokolą.

Atliekamas pervertinimas, remiantis Pareiškėjo siūlomomis skyrimo sąlygomis:

1. Persirgta miokardo infarktas (I25.2). „Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas pacientams po persirgto miokardo infarkto (MI), 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.“

2. Smegenų infarktas (I63), smegenų infarkto pasekmės (I69.3). „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.“

3. Po širdies vainikinių arterijų kateterinio arba chirurginio gydymo (Z95.1; Z95.5). „Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas pacientams po širdies vainikinių arterijų kateterinio ar chirurginio gydymo, 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.“

Šios skyrimo sąlygos atitinka registruotą evolokumabo indikaciją, tačiau, kaip ir pirminio vertinimo metu, Tarnyba atkreipia dėmesį į netikslius TLK-10-AM kodus, kurie nurodo gretutines būkles, o ne tikslinę koreguotiną būklę (šiuo atveju labiausiai tiktų E78 su aukščiau minimomis skyrimo sąlygomis).

Remiantis klinikinio tyrimo FOURIER protokolu, šio tyrimo pagrindinis tikslas buvo įvertinti evolokumabo efektyvumą kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto, insulto, hospitalizavimo dėl nestabilios krūtinės anginos ar vainikinių arterijų revaskuliarizacijos, kuris pasireiškė pirmiau, pacientams, sergantiems kliniškai patvirtinta širdies ir kraujagyslių liga (angl. *To evaluate the effect*

of treatment with AMG 145, compared with placebo, on the risk for cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization, whichever occurs first, in subjects with clinically evident cardiovascular disease). Pareiškėjo teiginys, kad „klinikinis tyrimas FOURIER nekėlė tikslo įrodyti, jog evolokumabas mažina mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų...“ yra klaidinantis ir prieštaraujantis klinikinio tyrimo tyrėjų iškeltam tikslui. **JADAD kriterijai** nurodo tik klinikinio tyrimo dizaino ypatybes, o ne tyrimo patikimumą ar pritaikomumą, taip pat Tarnyba atkreipia dėmesį, kad JADAD kriterijai neturi įtakos terapinei vertei.

Klinikiniame tyrime FOURIER pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė ir ją sudarė: didieji kardiovaskuliniai įvykiai tokie kaip: kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI), išeminis smegenų insultas (ISI), hospitalizavimas dėl nestabilios krūtinės anginos (NKA) arba taikytas širdies vainikinių arterijų kateterinis ar chirurginis gydymas (ŠVAKCG). Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, ją sudarė KV mirtis, MI ar ISI. MTL-C koncentraciją vertinanti baigtis buvo **žvalgomoji**, o tai reiškia, kad jai įrodyti statistinės galios nepakanka. Norint įrodyti, kad MTL-C koncentracijos sumažėjimas būtų statistiškai ir kliniškai reikšmingas, reikėtų atlikti kitą klinikinį tyrimą, kurio pagrindinė arba esminė antrinė vertinamoji baigtis būtų MTL-C sumažėjimas.

Rezultatai: evolokumabas 15% statistiškai reikšmingai sumažino KV mirties, MI ir SI, hospitalizavimo dėl NKA arba širdies vainikinių arterijų kateterinio ar chirurginio gydymo riziką: 1344 (9,8 %) pacientų evolokumabo gr. ir 1563 (11,3 %) pacientų placebo gr.: RS 0,85 (PI 95 % 0,79 – 0,92); $p < 0,001$. Nustatyta, jog evolokumabas statistiškai reikšmingai 20% sumažino KV mirties, MI ir SI riziką - RS 0,80 (95 % PI 0,73 – 0,88); $p < 0,001$. evolokumabo grupėje antrinė vertinamoji baigtis pasiekta 816 (5,9 %) pacientų ir placebo grupėje – 1013 (7,4 %) tiriamųjų.

Table 8. Effect of Repatha on major cardiovascular events

	Placebo (N = 13,780) n (%)	Repatha (N = 13,784) n (%)	Hazard ratio ^a (95% CI)	p value ^b
MACE+ (composite of MACE, coronary revascularisation, or hospitalisation for unstable angina)	1,563 (11.34)	1,344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	< 0.0001
MACE (composite of CV death, MI, or stroke)	1,013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	< 0.0001
Cardiovascular death	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	0.62
All-cause mortality	426 (3.09)	444 (3.22)	1.04 (0.91, 1.19)	0.54
Myocardial infarction (fatal/non-fatal)	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	< 0.0001 ^c
Stroke (fatal/non-fatal) ^d	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0101 ^c
Coronary revascularisation	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	< 0.0001 ^c
Hospitalisation for unstable angina ^e	239 (1.7)	236 (1.7)	0.99 (0.82, 1.18)	0.89

^a Based on a Cox model stratified by the randomisation stratification factors collected via IVRS.

^b 2-sided log-rank test stratified by randomisation stratification factors collected via IVRS.

^c Nominal significance.

^d The treatment effect on stroke was driven by a reduction in risk of ischaemic stroke; there was no effect on haemorrhagic or undetermined stroke.

^e Assessment of time to hospitalisation for unstable angina was ad-hoc.

Iš anksto suplanuota antrinė *ad hoc* pogrupių analizė parodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties įvykio rizika statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp maksimalias ir submaksimalias statinų dozes vartojančių pacientų pogrupių: rizikos santykis 0,86 (PI 95 % 0,75 – 0,98) vs. rizikos santykis 0,85 (PI 95 % 0,78 – 0,93); $p = 0,88$. Taip pat šioje analizėje nurodoma, kad pacientų pogrupiui, kuriems skiriamos maksimalios statinų dozės su evolokumabu, yra mažesnė rizika pasiekti pirminę vertinamąją baigtį negu pacientams, kuriems skiriamos tik maksimalios statinų dozės; rizikos santykis 0,86 (PI 95 % 0,75 – 0,98). Antrinės analizės metu išskirsčius pacientus pagal pagrindinės ir esminės antrinės vertinamosios baigties įvykius, buvo įrodyta, kad evolokumabo grupėje daugiau pacientų mirė dėl kardiovaskulinių priežasčių: 251 evolokumabo ir 240 pacientų placebo gr. Rizikos santykis 1,05 (PI 95 % 0,88 – 1,25), $p = 0,62$. Taip pat mirties dėl bet kurios priežasties rezultatai

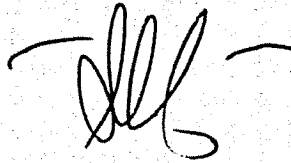
buvo panašūs: 444 pacientai evolokumabo ir 426 – placebo gr. 1,04 (PI 95 % 0,91 – 1,19), p=0,54. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad iš anksto numatytos antrinės *ad hoc* analizės yra labai svarbios tolimųjų rezultatų įvertinimui.

Dėl pacientų populiacijos atitikimo. Pagal Pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas, Lietuvos populiaciją atitinka pagrindinę vertinamąją baigtį pasiekę tiriamieji (~10 proc. tyrimo populiacijos), tačiau ši pacientų grupė neatitinka registruotą vaistinio preparato indikacijos (gydant **maksimaliomis** statinų dozėmis), nes neaišku, kokiomis dozėmis buvo vartojami statinai, o žinoma, kad į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie buvo gydomi **optimaliomis statinų dozėmis** (pageidautina atorvastatinu 20 mg per parą arba ekvivalentine kito statino doze, kartu su ezetimibu arba be jo). Taip pat žinoma, kad 5,2 – 5,3 % visų tiriamųjų gavo ezetimibą, o Lietuvoje šis vaistinis preparatas yra nekompensuojamas, todėl jie nebūtų vartojami kartu. Todėl, kaip ir pirminio vertinimo metu, Tarnyba negali nustatyti tinkamo pogrupio, kuris atitiktų ir registruotą indikaciją, ir skyrimo sąlygas.

Išvada: Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: nustatyti kritiniai klinikinio tyrimo trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai – 8 balai.

Pagal Pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas, Lietuvos populiaciją atitinka pagrindinę vertinamąją baigtį pasiekę tiriamieji (~10 proc. tyrimo populiacijos), tačiau ši pacientų grupė neatitinka registruotą vaistinio preparato indikacijos (gydant **maksimaliomis** statinų dozėmis), nes neaišku, kokiomis dozėmis buvo vartojami statinai, o žinoma, kad į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie buvo gydomi **optimaliomis** statinų dozėmis. Todėl, kaip ir pirminio vertinimo metu, Tarnyba negali nustatyti tinkamo pogrupio, kuris atitiktų ir registruotą indikaciją, ir skyrimo sąlygas.

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas