



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-06-13 / 2. (1.2.10.3-25)10-2257
Mz. (1.2.10.3-25)10-2257
AFSH

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

Į 2019-04-01 Nr. (1.2.10.3-25)10-2257

**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

REPATHA (evolukumabas), injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje, 140 mg/ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos:

1. Hipercholesterolemija ir mišri dislipidemija

Repatha yra skirtas papildomam gydymui kartu taikant dietą suaugusiesiems, sergantiems pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija:

- derinyje su statiniais arba statiniais ir kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems vartojant didžiausias toleruojamas statinų dozes, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracija nesumažėja iki siekiamo dydžio arba;
- vienas arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems jie yra kontraindikuotini.

2. Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

Repatha yra skirtas suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais.

3. Patvirtinta aterosklerozinė kardiovaskulinė liga

Repatha yra skirtas papildomam gydymui koreguojant kitus rizikos faktorius suaugusiesiems, sergantiems aterosklerozine kardiovaskuline liga (miokardo infarktu, insultu arba periferinių arterijų liga) siekiant mažinti MTL-C koncentraciją bei kardiovaskulinę riziką:

- derinyje su didžiausiomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų.
- vienas arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems jie yra kontraindikuotini.

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

Persirgtas miokardo infarktas (I25.2).

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

Po širdies vainikinių arterijų kateterinio arba chirurginio gydymo (Z95.1; Z95.5).

Pastaba. Nr. 1

Tarnyba atkreipia dėmesį, jog siūlomai kompensuoti indikacijos daliai „po širdies vainikinių arterijų kateterinio arba chirurginio gydymo (TLK-10-AM kodai Z95.1; Z95.5)“ nėra registruotos indikacijos remiantis vaisto charakteristikos santrauka, todėl preparato terapinė vertė šiai siūlomos kompensuoti indikacijos daliai nustatinėjama negali būti. TLK-10-AM kodai Z95.1 ir Z95.5 yra atliktų intervencinių procedūrų kodai, bet ne tam tikros ligos ar būklės. Todėl vertinimas toliau bus atliekamas tik ligoms: persirgtas miokardo infarktas (I25.2) bei smegenų infarktas (I63), smegenų infarkto pasekmės (I69.3).

1.4. Siūlomi apribojimai:

Persirgtas miokardo infarktas (I25.2).

Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas pacientams po persirgto miokardo infarkto (MI), kuriems gydymas maksimaliomis toleruojamomis atorvastatino arba rozuvastatino dozėmis nepadeda sumažinti MTL-C koncentracijos iki $<1,8$ mmol/l arba pacientai šių dviejų statinų netoleruoja. Nuolatiniam gydymui.

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 nepadeda sumažinti MTL-C koncentracijos iki $<1,8$ mmol/l arba pacientai šių dviejų statinų netoleruoja. Nuolatiniam gydymui.

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 nepadeda sumažinti MTL-C koncentracijos iki $<1,8$ mmol/l arba pacientai šių dviejų statinų netoleruoja. Nuolatiniam gydymui.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: kitos lipidus modifikuojančios medžiagos, ATC kodas – C10AX13.

Veikimo mechanizmas: evolukumabas selektyviai jungiasi prie PCSK9 ir neleidžia cirkuliuojančiam PCSK9 jungtis prie mažo tankio lipoproteinų receptorių (MTLR), esančių kepenų ląstelių paviršiuje, tokiu būdu apsaugodamas MTLR nuo PCSK9 sukeliama suirimo. Padidėjus MTLR skaičiui kepenyse, sumažėja MTL-cholesterolio (MTL-C) koncentracija serume.

Dozavimas:

Aterosklerozine kardiovaskulinė liga sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama Repatha dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį.

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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Evolukumabas - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami (žr. žemiau). Šioms ligoms gydyti: persirgta miokardo infarktas (I25.2), smegenų infarktas (I63), smegenų infarkto pasekmės (I69.3). Šioms ligoms gydyti vaistiniai preparatai jau kompensuojami A sąraše:

TLK – 10 kodas: I25.2

- Atorvastatinas - gydytojas kardiologas, vidaus ligų ar šeimos gydytojas tęsia gydymą statinu po ūminio miokardo infarkto arba skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vidaus ligų ar šeimos gydytojas, jei statinas nebuvo paskirtas esant ūminiam miokardo infarktui, ir pagal lipidogramą MTL cholesterolis $\geq 1,8$ mmol/l;
- Fluvastatinas - gydytojas kardiologas, vidaus ligų ar šeimos gydytojas tęsia gydymą statinu po ūminio miokardo infarkto arba skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vidaus ligų ar šeimos gydytojas, jei statinas nebuvo paskirtas esant ūminiam miokardo infarktui, ir pagal lipidogramą MTL cholesterolis $\geq 1,8$ mmol/l.
- Rozuvastatinas („ - “)
- Simvastatinas („ - “)

TLK – 10 kodas: I63, I69.3

- Atorvastatinas - skiria ir išrašo gydytojas neurologas, vidaus ligų ar šeimos gydytojas, jei pagal lipidogramą MTL cholesterolis $\geq 1,8$ mmol/l.
- Fluvastatinas - („ - “)

- Rozuvastatinas („ -“)
- Simvastatinas („ -“)

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Sabatine MS, Guigliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Eng J Med 2017;376:1713-22.*
- *Ference, Brian A., et al. "Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel." European heart journal 38.32 (2017): 2459-2472.*
- *Giugliano, Robert P., et al. "Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial." JAMA cardiology 2.12 (2017): 1385-1391.*
- *Nicholls, Stephen J., et al. "Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial." Jama 316.22 (2016): 2373-2384.*

Pateikti straipsniai, kuriuose nėra duomenų apie evolokumabo terapinę naudą:

- *Bhatt, Deepak L., et al. "Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis." Jama 304.12 (2010): 1350-1357.*
- *Trialists, Cholesterol Treatment. "Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials." The Lancet 376.9753 (2010): 1670-1681.*
- *Danese, Mark D., et al. "Estimating the economic burden of cardiovascular events in patients receiving lipid-modifying therapy in the UK." BMJ open 6.8 (2016): e011805.*
- *Mohan, Keerthi M., et al. "Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis." Stroke 42.5 (2011): 1489-1494.*
- *Punekar, Rajeshwari S., et al. "Burden of first and recurrent cardiovascular events among patients with hyperlipidemia." Clinical cardiology 38.8 (2015): 483-491.*
- *Sulo, Gerhard, et al. "Trends in acute myocardial infarction: event rates and risk of recurrences after an incident event in Norway 1994 to 2009 (from a Cardiovascular Disease in Norway Project)." The American journal of cardiology 113.11 (2014): 1777-1781.*

Gairės, rekomendacijos, PowerPoint pristatymai nevertinami:

- *Catapano, Alberico L., et al. "2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias." European heart journal 37.39 (2016): 2999-3058.*
- *Piepoli, Massimo F., et al. "2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)." European heart journal 37.29 (2016): 2315-2381.*
- *Landmesser, Ulf, 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." European heart journal 38.29 (2016): 2245-2255.*
- *NICE Technology appraisal guidance*

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**		
<i>FOURIER</i>	1	1		1	1		1	5

* Ar aprašytas kaip randomizuotas / Aprašytas kaip randomizuotas

** Netinkamas kaip vertinamas / Aprašytas kaip netinkamas

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

FOURIER – tarptautinis, multicentrinis, dvigubai aklas, 3 fazės randomizuotas santykiu 1:1, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame buvo vertinama evolukumabo ir statinų derinio (n=13784) efektyvumas ir saugumas lyginant su statinų ir placebo deriniu (n=13780).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai (n=27564), pacientai, sergantys kliniškai patvirtinta aterosklerozine širdies ir kraujagyslių liga (AŠKL) liga:

- 40-85 metų amžiaus pacientai, kuriems nustatytos kliniškai reikšmingos aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligos (AŠKL), o istorijoje buvęs MI, išeminis smegenų infarktas (ISI) arba simptominė periferinių arterijų liga;
- nustatytas bent vienas iš didžiųjų arba bent trys mažieji rizikos veiksniai (pateikiama lentelė iš paraiškos priedo apačioje)*;
- MTL-C koncentracija kraujyje nevalgius buvo ≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/l) arba nedidelio tankio lipidų (NDTL) cholesterolio koncentracija kraujyje nevalgius ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/l);
- gydomi optimaliomis statinų dozėmis, pageidautina atorvastatinu 20 mg per parą arba ekvivalentine kito statino doze, kartu su ezetimibu arba be jo.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- MI ar SI, įvykęs mažiau kaip 4 sav. iki atrankos,
- NYHA III ar IV klasės širdies nepakankamumas arba kairiojo skilvelio išmetimo frakcija <30 proc.,
- hemoraginis smegenų infarktas,
- planuojamas ŠVAKCG,
- ankstesnis kitų PCSK9 inhibitorių vartojimas arba evolukumabo vartojimas per <12 sav. iki atrankos.

*

Major Risk Factors (1 Required):	Minor Risk Factors (2 Required):
Diabetes (type 1 or type 2)	History of non-MI related coronary revascularization
Age ≥ 65 years at randomization (and ≤ 85 years at time of informed consent)	Residual coronary artery disease with $\geq 40\%$ stenosis in ≥ 2 large vessels

MI or non-hemorrhagic stroke within 6 months of screening	Most recent HDL-C < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) for men and < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) for women by central laboratory before randomization
Additional diagnosis of myocardial infarction or non-hemorrhagic stroke excluding qualifying MI or non-hemorrhagic stroke	Most recent hsCRP > 2.0 mg/L by central laboratory before randomization
Current daily cigarette smoking	Most recent LDL-C \geq 130 mg/dL (3.4 mmol/L) or non-HDL-C \geq 160 mg/dL (4.1 mmol/L) by central laboratory before randomization
History of symptomatic PAD (intermittent claudication with ABI < 0.85, or peripheral arterial revascularization procedure, or amputation due to atherosclerotic disease) if eligible by MI or stroke history	Metabolic syndrome

Tiriamieji evolukumabo gr. gavo evolukumabą 140 mg kas dvi sav. arba 420 mg kas mėn. poodinėmis injekcijomis. Placebo gr. atinkamai buvo skiriama placebo poodinės injekcijos, kurios sutapo su evolukumabo skyrimo dažniu. Vidutinė tiriamųjų stebėjimo trukmė 2,2 metai.

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

Tiek evolukumabo gr., tiek placebo derinio gr. pacientų parametrai buvo gana homogeniški. Duomenys pateikiami lentelėje.

Pradinės charakteristikos	Randomizuota evolukumabo gr.	Randomizuota placebo gr.
FOURIER (n=27564)	(n=13784) Evolukumabas	(n=13780) Placebo
Amžius (metai \pm SN)	62,5 \pm 9,1	62,5 \pm 8,9
Vyriška lytis – N (proc.)	10397 (75,4)	10398 (75,5)
Baltoji rasė – N (proc.)	11748 (85,2)	11710 (85,0)
Kūno svoris (kg \pm SN)	85,0 \pm 17,3	85,5 \pm 17,4
Regionas – N (proc.)		
Šiaurės Amerika	2287 (16,6)	2284 (16,6)
Europa	8666 (62,9)	8669 (62,9)
Lotynų Amerika	913 (6,6)	910 (6,6)
Azija ir Pietų Afrika	1918 (13,9)	1917 (13,9)
<u>Aterosklerozės tipas*</u>		
MI – N (proc.)	11145 (80,9)	11206 (81,3)

Vidutinis laikas, kuris praėjo nuo paskutinio MI (IQR) – metais	3,4 (1,0-7,4)	3,3 (0,9-7,7)
Nehemoraginis SI – N (proc.)	2686 (19,5)	2651 (19,2)
Vidutinis laikas, kuris praėjo nuo paskutinio SI (IQR) – metais	3,2 (1,1-7,1)	3,3 (1,1-7,3)
Periferinių arterijų liga – N (proc.)	1858 (13,5)	1784 (12,9)
Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai		
Hipertenzija – N/iš viso (proc.)	11045/13784 (80,1)	11039/13779 (80,1)
Diabetas – N (proc.)	5054 (36,7)	5027 (36,5)
Rūkymas – N/iš viso (proc.)	3854/13783 (28,0)	3923/13779 (28,5)
Statinų vartojimas – N (proc.)		
Didelės dozės	9585 (69,5)	9518 (69,1)
Vidutinės dozės	4161 (30,2)	4231 (30,7)
Mažos dozės, nežinomos dozės arba nėra duomenų	38 (0,3)	31 (0,2)
Ezetimibo vartojimas – N (proc.)		
	726 (5,3)	714 (5,2)
Kitų vaistų, skirtų širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti, vartojimas – N/iš viso (proc.)		
Aspirinas, P2Y ₁₂ inhibitorius ar abu	12766/13772 (92,7)	12666/13767 (92,0)
Beta-blokatorius	10441/13772 (75,8)	10374/13767 (75,4)
AKF inhibitorius ar ARB, aldosterono antagonistas, arba abu	10803/13772 (78,4)	10730/13767 (77,9)
Vidutinės lipidų reikšmės (IQR)		
MTL-C – mg/dL	92 (80-109)	92 (80-109)
Bendras cholesterolis – mg/dL	168 (151-188)	168 (151-189)
DTL cholesterolis – mg/dL	44 (37-53)	44 (37-53)
Trigliceridai – mg/dL	134 (101-183)	133 (99-181)
Lipoproteinai – nmol/l	37 (13-166)	37 (13-164)

N – skaičius, SN – standartinis nuokrypis, * - pacientai galėjo turėti keletą aterosklerozės tipų; IQR – interquartile range.

Rezultatai

Vertinant pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį, nustatyta, jog evolukumabas statistiškai reikšmingai 15 % sumažino KV mirties, MI ir SI, hospitalizavimo dėl NKA arba širdies vainikinių arterijų kateterinio ar chirurginio gydymo riziką. Pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis pasiekta 1344 (9,8 %) pacientų evolukumabo gr. ir 1563 (11,3 %) pacientų placebo gr.: RS 0,85 (PI 95 % 0,79 – 0,92); p<0,001.

Vertinant svarbiausią sudėtinę antrinę vertinamąją baigtį, nustatyta, jog evolukumabas statistiškai reikšmingai 20 % sumažino KV mirties, MI ir SI riziką - RS 0,80 (95 % PI 0,73 – 0,88); p<0,001. Evolukumabo grupėje antrinė vertinamoji baigtis pasiekta 816 (5,9 %) pacientų ir placebo grupėje – 1013 (7,4 %) tiriamųjų.

Išanalizavus atskirai įvykius nustatyta, jog KV mirties rizika statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp evolukumabo ir placebo gr.: evolukumabo gr. įvyko 251 (1,8 %) pacientų, placebo gr. 240 (1,7 %) pacientų – RS 1,05 (0,88 – 1,25); p = 0,62. Mirtis dėl bet kurios priežasties taip pat nesiskyrė statistiškai reikšmingai tarp abiejų gr.: evolukumabo gr. įvyko 444 (3,2 %) pacientams, placebo gr. – 426 (3,1 %) pacientams – RS 1,04 (0,91 – 1,19); p = 0,54. Hospitalizacijų skaičius dėl nestabilios

krūtinės anginos tarp abiejų gr. taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė: evolukumabo gr. 236 (1,7 %) pacientų, placebo gr. 239 (1,7 %) pacientų – RS 0,99 (0,82 – 1,18); $p = 0,89$. KV mirties arba širdies nepakankamumo paūmėjimo sudėtiniai įvykiai taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp gr.: evolukumabo gr. 402 (2,9 %) pacientų, placebo gr. 408 (3,0 %) pacientų – RS 0,98 (0,86 – 1,13); $p = 0,82$.

Taip pat pateikta atlikta *FOURIER* tyrimo antrinė *ad hock* analizė (*Giugliano et al. 2017*), kuriuos metu pacientai buvo stratifikuoti į pogrupius: gaunantys statinus maksimaliomis ar submaksimaliomis dozėmis (atorvastatinas 80 mg ir rozuvastatinas 40 mg dienai) bei pagal MTL koncentraciją: < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) ir ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l). Pirminė ir antrinė vertinamosios baigtys buvo tokios pačios kaip ir *FOURIER* tyrime. Rizika įvykti pirminei vertinamajai baigčiai tarp mažesnės ir didesnės MTL koncentracijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė: mažesnės MTL koncentracijos gr. nustatytas rizikos santykis 0,8 (PI 95 % 0,6 – 1,07), didesnės MTL koncentracijos gr. rizikos santykis 0,86 (PI 95 % 0,79 – 0,92); $p = 0,65$. Taip pat pirminės vertinamosios baigties įvykio rizika statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp maksimalias ir submaksimalias statinų dozes gaunančių 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, gaunančiam maksimalias statinų dozes su evolukumabu yra mažesnė rizika pasiekti pirminę vertinamąją baigtį negu pacientams gaunantiems tik maksimalias statinų dozes rizikos santykis 0,86 (PI 95 % 0,75 – 0,98).

Papildomai taip pat pateikta tarptautinis, randomizuotas, dvigubai aklas *GLAGOV* klinikinis tyrimas (*Nicholls et al. 2016*), kuriame dalyvavo 968 pacientai, kuriems vainikinių arterijų angiografijos metu nustatyta aterosklerotinė širdies vainikinių kraujagyslių liga. Į tyrimą įtrauktiems pacientams prieš tyrimą buvo taikyta didelio intensyvumo statinų terapija (58,9 %), vidutinio intensyvumo (39,4 %) bei buvo iš viso negydyti statiniais (1,4 %). Pasirinkta pagrindinė vertinama baigtis buvo vidutinis procentinis aterosklerotinės plokštelės tūrio pokytis 78-ą savaitę lyginant su pradinio vizito duomenimis, išmatuojant intravaskulinio ultragarsinio tyrimo metodu. Gauti rezultatai, jog evolukumabas statistiškai reikšmingai 1 % sumažino aterosklerotinės plokštelės tūrį: evolukumabo gr. nustatytas užimamo tūrio vidurkis (%) buvo 36,4 % (35,6 – 37,2), o placebo gr. 37,2 % (36,4 – 38,0); $p = 0,18$. Tačiau čia pateikti instrumentinių tyrimų duomenys, kurie nėra susieti su klinikinėmis ligos išėtimis.

Pastaba Nr. 2

FOURIER tyrime pacientams skiriamos statinų dozės svyravo tarp didelės ir mažos. Didelę statinų dozę gavo 69,5 % evolukumabo gr. pacientų ir 69,1 % placebo gr. pacientų. Vidutines dozes statinų gavo 30,2 % ir 30,7 %, atitinkamai. Mažas statinų dozes gavo 0,3 % ir 0,2 % abiejų gr. pacientų. Tai ne visai atitinka evolukumabo skyrimo sąlygas Lietuvoje, kadangi evolukumabas 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.

Papildomai pateikta *FOURIER* tyrimo antrinė *ad hoc* analizė parodė, kad pirminės vertinamosios baigties įvykio rizika statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp maksimalias ir submaksimalias statinų dozes gaunančių 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, gaunančiam maksimalias statinų dozes su evolukumabu yra mažesnė rizika pasiekti pirminę vertinamąją baigtį negu pacientams gaunantiems tik maksimalias statinų dozes rizikos santykis 0,86 (PI 95 % 0,75 – 0,98), tačiau šie duomenys analizuoti tik 27,3 % visų į tyrimą įtrauktų pacientų. Tarnyba taip pat atkreipia dėmesį, jog pati *FOURIER* tyrimo populiacija ne visiškai atitinka Lietuvos populiacijos, nes į tyrimą įtraukti pacientai, sergantys periferinių arterijų liga, taip pat su nustatytais įvairiais didžiaisiais ir mažaisiais rizikos veiksniais (pvz, rūkymas, pirmo ar antro tipo cukrinis diabetes, amžius), bet ne persirgtu MI ar ISI. Taip pat 5,2 – 5,3 % visų tiriamųjų gavo ezetimibą. Toks populiacijos neatitikimas taip pat gali turėti įtakos rezultatų interpretavimui.

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
Simvastatinas	80 mg	20 - <80 mg	<20 mg

3.3. Vaistinio preparato saugumas

FOURIER tyrime sunkios nepageidaujamos reakcijos (NR) gydymo metu pasireiškė 24,8 % evolukumabo gr. pacientų ir 24,7 % placebo gr. pacientų. Bet kuris nepageidaujamas reiškinys, kuris galimai susijęs su tiriamuoju vaistu dėl kurio turėjo būti nutrauktas gydymas 1,6 % evolukumabo gr. pacientų ir 1,5 % placebo gr. pacientų. Dažniausios NR evolukumabo ir placebo gr. buvo: alerginės reakcijos 3,1 % vs. 2,9 %, su raumenų sistema susiję įvykiai 5,0 % vs. 4,8 %, katarakta 8,1 % vs. 7,7 %.

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 sukeltas 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 vertė balais – 7 balai (4+3).

Evolukumabas yra lipidus modifikuojantis preparatas, kuris selektyviai jungiasi prie PCSK9 ir neleidžia cirkuliuojančiam PCSK9 jungtis prie mažo tankio lipoproteinų receptorių (MTLR), esančių kepenų ląstelių paviršiuje, tokiu būdu apsaugodamas MTLR nuo PCSK9 sukiamo suirimo. Padidėjus MTLR skaičiui kepenyse, sumažėja MTL-cholesterolio (MTL-C) koncentracija serume.

Vertinimui pateikto klinikinio tyrimo *FOURIER* rezultatai parodė, jog evolukumabas statistiškai reikšmingai 15 % sumažino kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto, išeminio insulto, hospitalizavimo dėl nestabilios krūtinės anginos arba širdies vainikinių arterijų kateterinio ar chirurginio gydymo riziką (pirminė vertinamoji baigtis) lyginant su placebo. Pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis pasiekta 1344 (9,8 %) pacientų evolukumabo gr. ir 1563 (11,3 %) pacientų placebo gr.; $p < 0,001$.

Vertinant svarbiausią sudėtinę antrinę vertinamąją baigtį, nustatyta, jog evolukumabas statistiškai reikšmingai 20 % sumažino kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ir išeminio insulto riziką - RS 0,80 (95 % PI 0,73 – 0,88); $p < 0,001$. Evolukumabo grupėje antrinė vertinamoji baigtis pasiekta 816 (5,9 %) pacientų ir placebo grupėje – 1013 (7,4 %) tiriamųjų.

Išanalizavus atskirai įvykius nustatyta, jog kardiovaskulinės mirties rizika statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp evolukumabo ir placebo gr.: evolukumabo gr. įvyko 251 (1,8 %) pacientų, placebo gr. 240 (1,7 %) pacientų; $p = 0,62$. Mirtis dėl bet kurios priežasties taip pat nesiskyrė statistiškai reikšmingai tarp abiejų gr.: evolukumabo gr. įvyko 444 (3,2 %) pacientams, placebo gr. – 426 (3,1 %) pacientams; $p = 0,54$. Hospitalizacijų skaičius dėl nestabilios krūtinės anginos tarp abiejų gr. taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė: evolukumabo gr. 236 (1,7 %) pacientų, placebo gr. 239 (1,7 %) pacientų; $p = 0,89$.

Tačiau atsižvelgiant į tai, kad tyrimo metu pacientai gavo statinus įvairaus stiprumo dozėmis taip pat tiriamųjų populiacija ne visiškai atitiko Lietuvos situacijos (žr. Pastaba Nr. 2), vertinama, kad šio vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad jis ekvivalentiškas jau kompensuojamam gydymui.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada) 2017 11 22 d.</p>	<p>The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that evolocumab be reimbursed as an adjunct to diet and maximally tolerated statin therapy in adult patients for clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), who require additional lowering of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), if the following criterion and condition are met:</p> <p>Criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients meet the inclusion criteria for the FOURIER trial: • Established cardiovascular disease and are at high risk for future events, • LDL-C\geq1.8 mmol/L or non-HDL-C\geq2.6 mmol/L, and • Taking maximally tolerated dose of statins. <p>Condition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Price reduction of at least 90%. <p>CDEC noted that the incremental benefit of adding evolocumab to existing therapy is small and largely limited to a reduction in myocardial infarction. Death and death due to cardiovascular causes were not significantly different between groups.</p> <p>CDEC noted a lack of evidence related to longer term outcomes beyond 26 months, the median follow-up period in the FOURIER trial, including both durability of clinical effectiveness and potential harms. This limitation is of particular importance due to the novel molecular nature of evolocumab, and evidence of development of neutralizing antibodies to one other PCSK9 inhibitor.</p> <p><i>https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0515_Repatha_Resubmission_complete_Nov_24_17.pdf</i></p>
<p>SMC (Škotija) 2018 10 05 d.</p>	<p>ADVICE: in the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation evolocumab (Repatha®) is not recommended for use within NHSScotland. Indication under review: In adults with established atherosclerotic cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke or peripheral arterial disease) to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors: • in combination with the maximum tolerated dose of a statin with or without other lipidlowering therapies or, • alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statinintolerant, or for whom a statin is contraindicated. The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this setting.</p> <p><i>https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=repatha</i></p>
<p>HAS (Prancūzija) 2018 09 mėn.</p>	<p>No benefit has been demonstrated on cardiovascular mortality, overall mortality and quality of life.</p> <p>In the randomised, double-blind FOURIER study conducted in 27,564 patients with clinically established atherosclerotic cardiovascular disease, the benefit of adding REPATHA to a statin treatment was demonstrated compared to statin treatment alone, on the reduction in occurrence of a first cardiovascular event combining cardiovascular deaths, myocardial infarctus and strokes (clinically-relevant endpoint): 5.92% versus 7.35%, therefore an absolute difference of 1.43%; 95%CI [0.73; 0.88]; p<0.0001. These results mainly came from a reduction in the risk of occurrence of myocardial infarction. The absolute difference observed was however low and no difference concerning cardiovascular mortality and</p>

	<p>overall mortality was observed. There are uncertainties as to the quantity of the effect and the transposability of the results observed, with respect to the small percentage of patients treated at maximum statin doses (29%).</p> <p><i>https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-01/repatha_summary_ct16427.pdf</i></p>
<p>NICE (Jungtinė Karalystė) 2016 06 mėn.</p>	<p>The committee noted that an ongoing RCT, FOURIER, would test whether or not LDL-C is a valid surrogate for CV outcomes for evolocumab. It agreed that this trial would give useful data on the direct effect of evolocumab on CVD, and recommended that the consideration of the review of the guidance is scheduled so that the results of FOURIER could be taken into account. The committee concluded that, although it was reasonable to infer that evolocumab would reduce CVD, the extent of this reduction was still uncertain, particularly with low concentrations of LDL-C at baseline.</p> <p><i>https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602910172869</i></p>
<p>TLV (Švedija)</p>	<p>Nerasta</p> <p><i>https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=repatha&submitButton=S%C3%B6k</i></p>
<p>iQwig (Vokietija)</p>	<p>Nerasta</p> <p><i>https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html</i></p>

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdamasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas