

Inklisiran (Leqvio) na liečbu primárnej hypercholesterolémie alebo zmiešanej dyslipidémie projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie (Číslo žiadosti: 23980; ATC skupina: C10AX16 ; ŠÚKL kód: 6263D).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 24.07.2022

Vedúci projektu: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.

Tím projektu: Ing. Kristína Kráľovičová; MUDr. Matej Palenčár

Upozornenie pre pacienta!

Liek Leqvio aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek Leqvio je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Leqvio zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 24.07.2022** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení **alebo** nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) **do 2.10.2022**. Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23980>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku . Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Dyslipidémie, medzi ktoré patrí aj primárna hypercholesterolémia a zmiešaná dyslipidémia, sú metabolické ochorenia hromadného výskytu, ktoré charakterizujú kvalitatívne alebo kvantitatívne zmeny lipidov a lipoproteínov v plazme. Pri primárnej hypercholesterolémií ide o zvýšené hladiny cholesterolu, najmä LDL-C¹. Príčina hypercholesterolémie môže byť výlučne genetická (familiárna hypercholesterolémia), alebo genetická v kombinácii s behaviorálnymi rizikovými faktormi, akými sú diéta, alkohol, fajčenie, pričom ide o non-familárnu formu. Pri zmiešanej dyslipidémii sú zvýšené hladiny LDL-C a triacylglycerolov (TAG), často spolu s nízkymi hladinami HDL-C².

Zvýšené hladiny LDL-C sú významným rizikovým faktorom pre vznik aterosklerózy, ktorej progresia spôsobuje aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia.

Ciel:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky:

1. Je inkliširan v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte u špecifickej patientskej populácii s primárnou hypercholesterómiou alebo zmiešanou dyslipidémiou účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky (viď tabuľka 1)?
2. Spĺňa inkliširan zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty?

¹ z angl. Low Density Lipoprotein Cholesterol

² z angl. High Density Lipoprotein Cholesterol

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou • MKCH-10³: E78.0; E78.2 • MeSH⁴: hypercholesterolemia, dyslipideamias <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotnou familiárnou a nonfamiliárnou) alebo zmiešanou dyslipidémiou ako doplnok diéty: <ul style="list-style-type: none"> - v kombinácii so statínom alebo statínom s inou liečbou znižujúcou lipidy u pacientov, ktorí nie sú schopní dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C pri maximálnej tolerovanej dávke statínu, alebo - samostatne alebo v kombinácii s inou liečbou znižujúcou lipidy u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých je statín kontraindikovaný. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s familiárnou alebo nonfamiliárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou a veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, ktorí majú zároveň invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napr. koronarografia, záťažová echokardiografia, USG⁵) dokumentované ASVKO⁶, AKS⁷(predchádzajúci infarkt myokardu alebo nestabilnú angínu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu), iNCMP⁸ alebo revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI⁹ alebo CABG¹⁰) a ostatných artériách. • Pri indikácii sa vyžaduje súčasnú splnenie aspoň jednej z týchto podmienok: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacient liečený maximálne tolerovanými dávkami hypolipidemickej liečby v trvaní minimálne troch mesiacov (tri mesiace liečby statínom alebo dva mesiace liečby statínom a jeden mesiac liečby ezetimibom), u ktorého aj napriek liečbe pretrváva hladina LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l. 2. Pacient s dokumentovanou kontraindikáciou na statíny alebo intoleranciou na minimálne dva rozličné statíny v najvyšších tolerovaných dávkach, u ktorého pretrváva hladina LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l, 3. Pacient predliečený biologickou hypolipidemickou liečbou. • Podmienkou hradenej liečby je aj abstinencia alkoholu, fajčenia a nedostatočný efekt minimálne trojmesačného diétno stravovania s nízkym obsahom cholesterolu a živočíšnych tukov spolu s trojmesačným pravidelným telesným cvičením. Pri hodnotách BMI nad 30 je podmienkou začiatku
--------------------------------	--

³ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

⁴ [MeSH](#) z angl. **M**edical **S**ubject **H**eading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁵ ultrasonografia

⁶ ateroslerotické kardiovaskulárne ochorenie

⁷ akútneho koronárneho syndrómu

⁸ ischemická náhla cievna mozgová príhoda

⁹ perkutánna koronárna intervencia

¹⁰ aortokoronárny bypas

	<p>hradenej liečby pokles hmotnosti najmenej o tri kg po minimálne trojmesačnom diétnom režime.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ak do 6 mesiacov od úvodu terapie nedôjde k poklesu LDL cholesterolu aspoň o 40% z východiskovej hodnoty u pacientov bez predchádzajúcej biologickej hypolipidemickej liečby, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Inklisiran je si-RNA terapia znižujúca hladinu LDL-C, ktorá selektívne pôsobí v pečeni ako inhibítor cieľového proteínu PCSK9¹¹. • Inklisiran sa podáva ako jednorázová subkutánna injekcia, obsahujúca 284 mg liečiva. Frekvencia podania je na začiatku liečby, opäť po 3 mesiacoch, potom každých 6 mesiacov.
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Podľa držiteľa registrácie je komparátorom tzv. štandardná starostlivosť¹², ktorá zahŕňa maximálne tolerované dávky statínov (atorvastatín a rosuvastatín), resp. statínov v kombinácií s ezetimibom. • NIHO považuje za relevantný komparátor pre vybrané skupiny populácie aj liečivá evolokumab a alirokumab (inhibítory PCSK9) a ezetimib v monoterapii (v prípade že pacient netoleruje statíny). • Komparátory budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. <p>MeSH: Atorvastatín, Rosuvastatín Calcium, Ezetimibe, evolocumab, alirocumab</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Kľúčové ukazovatele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidita <ul style="list-style-type: none"> - napr. riziko non-fátalnej kardiovaskulárnej príhody • Mortalita • Kvalita života - HRQoL¹³ • Potreba intervencií vrátane revaskularizácie a LDL-aférezы <p>Surogátne ukazovatele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hladina LDL-C oproti východiskovej hodnote • Hladina non-HDL-C¹⁴, ApoB¹⁵ a Lp[a]¹⁶ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Závažné nežiaduce účinky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • úmrtie; nová, zhoršujúca sa alebo rekurentná rakovina <p>Ostatné nežiaduce účinky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabetes mellitus; nazofaryngitída; nefatálny IM; nefatálna CMP; <p>Ukazovatele bezpečnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

¹¹ proproteín konvertáza subtilizín/kexín typ 9

¹² z angl. standard of care, skr. SoC

¹³ z angl. health-related quality of life

¹⁴ non-HDL cholesterol = celkový cholesterol – HDL cholesterol

¹⁵ apolipoproteín B

¹⁶ lipoproteín a

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Klinické postupy vypracované ESC¹⁷, EAS¹⁸ a odporúčania UpToDate
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach zahraničných relevantných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií
- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (PubMed, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE¹⁹)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SÚKL²⁰, SMC²¹, IQWiG²², CADTH²³, HAS²⁴, ZIN²⁵)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SÚKL, SMC, CADTH, ZIN)

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií
- Výsledky hodnotenia

¹⁷ ESC z angl. **E**uropean **S**ociety of **C**ardiology

¹⁸ EAS z angl. **E**uropean **A**therosclerosis **S**ociety

¹⁹ [NICE](#) z angl. **N**ational **I**nstitute for **H**ealth and **C**are **E**xcellence.

²⁰ [SÚKL](#) z čes. **S**tátní **ú**stav pro **k**ontrolu **l**éčiv.

²¹ [SMC](#) z angl. **S**cottish **M**edicines **C**onsortium.

²² [IQWiG](#) z nem. Institut für **Q**ualität und **W**irtschaftlichkeit im **G**esundheitswesen.

²³ [CADTH](#) z angl. **C**anadian **A**gency for **D**rugs and **T**echnologies in **H**ealth.

²⁴ [HAS](#) z fran. La **H**aute **A**utorité de **S**anté.

²⁵ [ZIN](#) z hol. **Z**orginstituit **N**ederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.