

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 08.12.2022*

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

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

Protokol publikovaný dňa: 03.06.2022

Protokol aktualizovaný dňa: 15.07.2022

*Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 110 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie 23980rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 110 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo inklisiran (Leqvio) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania (uplynutie lehoty na odpoveď na výzvu ministerstva z dňa 30.06.2022), t.j. 31.07.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 110 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 1.8.2022), t.j. 08.12.2022 (termín bude aktualizovaný v súlade s dátumom odpovede držiteľa registrácie na výzvu ministerstva).

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) predbežne **do 08.12.2022** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení **alebo** nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). 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:

Dyslípídiemie, medzi ktoré patrí aj primárna hypercholesterolémia a zmiešaná dyslípídiemia, 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 dyslípídiemií 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 inkľisiran v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte u špecifickej patientskej populácii s primárnou hypercholesterómiou alebo zmiešanou dyslípídiou účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky (vid' tabuľka 1)?
2. Spĺňa inkľisiran 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 súčasné 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 hypolipidemicou 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. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁵ ultrasonografia

⁶ ateroslerotické kardiovaskulárne ochorenie

⁷ akútny koronárny syndróm

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-aferézy <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**orginstitut **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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Aktualizácie:

- Protokol bol aktualizovaný 8.7.2022. Do dokumentu bola pridaná poznámka o termínoch hodnotenia.