

Liečivo Inkليسiran (Leqvio) v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych udalostí u dospelých pacientov s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou s hladinou LDL-C 1,8 - 2,6 mmol/l

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 31287; ATC skupina: C10AX16; ŠÚKL kód: 6263D, 0816E).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 29.04.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Daniel Kozák, M.Sc.

Autori: Ing. Kristína Královičová; Mgr. Katarína Gáliková

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, 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 inkليسiran (Leqvio) zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 21.12.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 22.12.2023), t.j. termín 29.04.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Leqvio aktuálne **nie je v danej indikácii** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Leqvio je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Leqvio zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 29.04.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) 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/31287>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Leqvio. 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, pri ktorej sa ukladaním tukov na stenách ciev vytvára plak, ktorý znižuje priechodnosť ciev. Progresa aterosklerózy spôsobuje aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia (ASKVO), medzi ktoré patria napríklad infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo nestabilná angina pectoris. Existujúca liečba sa preto zameriava na zníženie hladín LDL-C. Pacienti v predmetnej hodnotenej populácii už majú rozvinuté ASKVO a preto sú vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku. Pre týchto pacientov sa podľa najnovších postupov odporúča zníženie LDL-C pod 1,4 mmol/l a minimálne o 50 % voči východiskovej hladine.

Držiteľ registrácie požiadal 22.12.2023 o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Leqvio (liečivo inkalisiran) pre balenia 1x1,5 ml/284 mg (striek.inj.skl. s/bez chrániča ihly) na liečbu primárnej hypercholesterolémie alebo zmiešanej dyslipidémie u pacientov s LDL-C 1,8 - 2,6 mmol/l s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA³ odporučila použitie lieku Leqvio v predmetnej indikácii v 10/2020.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva inkalisiran (liek Leqvio) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou a LDL-C 1,8-2,6 mmol/l na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo inkalisiran (liek Leqvio) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva inkalisiran (liek Leqvio)?

¹ z angl. low-density lipoprotein cholesterol

² z angl. high-density lipoprotein cholesterol

³ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Izolovaná hypercholesterolémia; Zmiešaná hyperlipidémia MKCH-10⁴: E78.0; E78.2. <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:</p> <ul style="list-style-type: none"> Držiteľ registrácie navrhuje viacero zmien súčasného indikačného obmedzenia, v návrhu nižšie sú zmeny voči súčasnému zneniu vyznačené hrubým písmom. Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov: <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 revascularizačné 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"> Pacient liečený maximálne tolerovanými dávkami hypolipidemickej liečby trvaní jeden mesiac (liečba statínom alebo liečba statínom a ezetimibom), u ktorého aj napriek liečbe pretrváva hladina LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l, Pacient s dokumentovanou kontraindikáciou na statíny alebo intoleranciou na minimálne dva rozličné statíny v najvyšších tolerovaných dávkach, u ktorého pretrváva hladina LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l, Pacient s dokumentovaným terapeutickým efektom biologickej hypolipidemickej liečby. Podmienkou hradenej liečby je abstinencia alkoholu a fajčenia. 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 alebo aspoň o 35% z východiskovej hodnoty u pacientov bez inej súbežnej hypolipidemickej liečby, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: DIA (diabetológ), END (endokrinológ), INT (internista), KAR (kardiológ) <p>MeSH¹¹: hypercholesterolemia, dyslipideamias</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inklisiran je si-RNA terapia znižujúca hladinu LDL-C, ktorá selektívne pôsobí v pečeni ako inhibítor cieľového proteínu PCSK9¹².

	<ul style="list-style-type: none"> 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"> U pacientov, ktorí tolerujú statíny: <ul style="list-style-type: none"> maximálne tolerované dávky statínov (atorvastatín a rosuvastatín) ezetimib v kombinácii s maximálne tolerovanými dávkami statínov U pacientov, ktorí netolerujú statíny: <ul style="list-style-type: none"> ezetimib v monoterapii <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Atorvastatin, Rosuvastatin Calcium, Ezetimibe</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Úmrtie v dôsledku kardiovaskulárnej príčiny <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> Výskyt non-fatálnej kardiovaskulárnej príhody <p>Surogátne ukazovatele</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmena hladiny LDL-C oproti východiskovej hodnote <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D¹³ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>

⁴ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

⁵ ultrasonografia

⁶ aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie

⁷ akútneho koronárneho syndrómu

⁸ ischemická náhla cievna mozgová príhoda

⁹ perkutánna koronárna intervencia

¹⁰ aortokoronárny bajpas

¹¹ **MeSH** z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

¹² proproteín konvertáza subtilizín/kexín typ 9

¹³ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life).

Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ¹⁴

¹⁴ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESC, EAS a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL¹⁵).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹⁶, IQWiG¹⁷, CADTH¹⁸, HAS¹⁹, ZIN²⁰).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

¹⁵ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹⁶ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹⁷ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁸ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

²⁰ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

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.