



**Rekomendacja nr 104/2023
z dnia 13 listopada 2023 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego Nilemdo (kwas bempediowy)
we wskazaniu: miażdżyca**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację leku Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: miażdżyca.

Uzasadnienie rekomendacji

Lek Nilemdo jest dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej, jednakże wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym. Ponadto wskazanie określone jako „miażdżyca” jest pojęciem nieprecyzyjnym, na co również zwrócił uwagę ekspert kliniczny.

W analizowanym wskazaniu potrzeba zdrowotna jest zaspokojona. Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym stosują leki obniżające poziom cholesterolu LDL - statyny, a w przypadku ich nietolerancji lub nieskuteczności zalecana jest terapia z użyciem ezetymibu. Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (m.in. z nietolerancją lub nieskutecznością statyn, po zawale serca oraz dodatkowym zdarzeniem sercowo-naczyniowym) są leczeni ewolokumabem, alirokumabem lub inklisiranem w programie lekowym B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”. Leki są stosowane w różnych skojarzeniach bądź w monoterapii, w zależności od stanu pacjenta (wyniki badań, nietolerancja lub brak odpowiedzi na zastosowane leczenie).

Badania włączone do analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie korzyści ze stosowania kwasu bempediowego. Nie uzyskano istotności statystycznej dla głównego punktu końcowego w badaniu CLEAR Outcomes, tj. MACE-4, dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem i rewaskularyzacja wieńcowa) w grupie pacjentów objętych prewencją wtórną (z chorobą wieńcową, z chorobą miażdżycową naczyń mózgowych czy chorobą tętnic obwodowych). Istotną statystycznie przewagę kwasu bempediowego nad placebo zaobserwowano jedynie w grupie pacjentów z prewencją pierwotną oraz w populacji ogólnej.

Również wyniki metaanalizy Lin 2022 nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania kwasu bempediowego z placebo dla MACE¹, zgonów z jakiegokolwiek powodu oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Niepewność przeprowadzonej analizy jest związana z brakiem badań bezpośrednio porównujących kwas bempediowy z wybranymi aktywnymi komparatorami oraz ze sposobem określenia kryterium nietolerancji statyn w badaniu CLEAR Outcomes (pacjenci z nietolerancją statyn lub którzy nie chcą stosować statyn).

Powyższe niejasności dotyczące wskazania wpływają również na brak możliwości określenia wielkości populacji docelowej, a więc i oszacowania kosztów terapii oraz wpływu na budżet płatnika publicznego. Oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta lekiem Nilemdo wyniósłby ok. 5 tys. zł. Lek jest droższy niż dostępne leki wydawane w aptece na receptę, a jego możliwość zastąpienia droższych terapii z programu lekowego jest ograniczona.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg,

we wskazaniu: miażdżyca, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023, poz. 826 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Miażdżyca to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczynia z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem. Miażdżyca jest chorobą postępującą, może rozwinąć się już we wczesnym wieku dziecięcym, a u około 50% młodych osób występują cechy miażdżycy tętnic wieńcowych. Jest często schorzeniem występującym w wielu naczyniach krwionośnych, co może skutkować wieloma poważnymi problemami klinicznymi takimi jak choroba niedokrwienna lub zawał serca. W roku 2021 roku w Polsce odnotowano 15 121 zgonów z przyczyny klasyfikowanej wg kodu ICD-10: I70.9 „miażdżyca uogólniona i nieokreślona”.

Zmniejszenie stężenia LDL-C jest głównym celem terapeutycznym, który się przyczynia do zmniejszenia ryzyka ASCVD. Zaobserwowano znaczną indywidualną zmienność odpowiedzi stężenia LDL-C na leczenie dietetyczne i farmakologiczne, co tradycyjnie uznaje się za argument na rzecz indywidualnego doboru właściwego postępowania. Wydaje się właściwe, by zmniejszać stężenie LDL-C do jak najmniejszych wartości, przynajmniej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV (sugeruje się, aby wraz z osiągnięciem wybranego celu terapeutycznego dążyć do zmniejszenia stężenia LDL o co najmniej 50%).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii przyjęto:

- ezetemib (w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami),

¹ poważne zdarzenia sercowo- naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*),

- ewolokumab, alirokumab i inkisiran dostępne w programie lekowym B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kwas bempediowy jest inhibitorem lizy ATP-cytrynianowej (ang. *adenosine triphosphate-citrate lyase*, ACL) obniżającym stężenie cholesterolu we frakcji lipoproteiny niskiej gęstości (LDL-C) przez hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie. Podanie kwasu bempediowego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi stężenie lipidów obniża stężenie LDL-C, cholesterolu poza frakcją lipoproteiny dużej gęstości (nie-HDL-C), apolipoproteiny B (apo B) i cholesterolu całkowitego (TC) u pacjentów z hipercholesterolemią albo dyslipidemią mieszaną

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nilemdo jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów w przypadku pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny,
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Lin 2022 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- Burnet 2022 – porównanie względnej skuteczności inkisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemibu u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) i/lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym (CV), u których stężenie cholesterolu LDL (*LDL-C*) nie jest wystarczająco kontrolowane przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn,

oraz badanie RCT CLEAR Outcomes (Nissen 2023) – podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą wieńcową lub równoważnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, kwalifikujących się do terapii statynami, lecz albo nie tolerujący statyn, albo nie chcący ich przyjmować. Liczba pacjentów: grupa BA – 6992, grupa PLC - 6978 [w tym pacjenci objęci wtórną prewencją: grupa BA - 4892 (70%), grupa PLC - 4872 (69,8%)]. Mediana okresu obserwacji: 40,6 mies.

Skuteczność

Kwas bempediowy vs placebo (porównanie bezpośrednie)

Wyniki badania CLEAR Outcomes (Nissen 2023) przedstawiono dla łącznej populacji ITT (z intencją leczenia). Przedstawiono również wyniki dla subpopulacji chorych objętych prewencją wtórną (pacjenci z chorobą wieńcową, chorobą miażdżycową naczyń mózgowych czy chorobą tętnic obwodowych).

Odnotowano istotnie statystycznie (IS) mniejszą liczbę zdarzeń wchodzących w skład MACE-4², MACE-3³, zawału mięśnia sercowego zakończonych lub niezakończonych zgonem oraz rewaskularyzacji wieńcowej.

Dla głównego punktu końcowego (MACE-4) istotny statystycznie efekt kwasu bempediowego w porównaniu z placebo występuje jedynie w przypadku pacjentów objętych pierwotną prewencją (HR=0,68), natomiast w przypadku pacjentów objętych prewencją wtórną nie uzyskano istotności statystycznej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic także w zakresie:

- liczby udarów zakończonych lub niezakończonych śmiercią,
- liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgonów z jakiegokolwiek przyczyny,
- średniej zmiany procentowej poziomu hemoglobiny glikowanej po 12 miesiącach u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą.

Lin 2022

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania kwasu bempediowego z placebo w zakresie złożonego punktu końcowego MACE (ang. *major adverse cardiovascular events*) dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR 0,84; 95%CI: 0,61-1,15, p=0.34), zgonów z jakiegokolwiek powodu (OR 2,37; 95%CI: 0,80-6,99, p=0.12) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 1,66; 95%CI: 0,45-6,04, p=0.44). Różnice w zakresie częstości występowania zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem były na granicy istotności statystycznej (OR 0,57; 95%CI 0.32-1.00, p=0.05).

Zaobserwowano statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej cukrzycy lub pogorszenia się objawów cukrzycy już występującej (OR 0,68; 95%CI 0,49-0,94, p=0.02) i wyższe ryzyko wystąpienia dny moczanowej (OR 3,29; 95%CI: 1,28-8,46, p=0.01) i wysokiego poziomu kwasu moczowego (OR 2,60; 95%CI: 1,15-5,91, p=0,02). Dla zaburzeń mięśniowych i pogorszenia czynności nerek nie uzyskano istotności statystycznej (odpowiednio p=0,06 i p=0,05, jednak OR obejmuje 1).

Burnett 2022

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazały, że inkisiran, ewolokumab i alirokumab są skuteczniejsze względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetemibu w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL. Skuteczność inkisiranu była porównywalna do skuteczności alirokumabu (średnia różnica: 0,78% [95% CrI: -8,35, 9,88]) i ewolokumabu (8,16% [95% CrI: -1,82, 18,49]).

² złożony punkt końcowy dotyczący poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*), obejmuje zdarzenia: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar niezakończony zgonem oraz rewaskularyzacja wieńcowa;

³ złożony punkt końcowy dotyczący poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE), obejmuje zdarzenia: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar niezakończony zgonem;

Bezpieczeństwo

Kwas bempediowy vs placebo (porównanie bezpośrednie)

W grupie leczonej kwasem bempediowym w porównaniu do grupy placebo istotnie statystycznie częściej (2,2-krotnie) występowały udary krwotoczne [20 pacjentów (0,3%) vs 9 pacjentów (0,1%), HR=2.21 (1.01-4.85)].

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania schematu badania nie różniła się znacząco pomiędzy grupą kwasu bempediowego i grupą placebo (nie przedstawiono informacji dotyczącej istotności statystycznej prezentowanych wyników).

Częstość występowania określonych przez badacza zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu była porównywalna w obu grupach badania, z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych (4,5% w grupie kwasu bempediowego w porównaniu z 3,0% w grupie placebo) i zdarzeń nerkowych (11,5% w grupie kwasu bempediowego vs. 8,6% w grupie placebo).

W grupie kwasu bempediowego w porównaniu do grupy placebo:

- częściej występowało podwyższenie poziomu aminotransferazy wątrobowej ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy prawidłowego zakresu,
- średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych poziomów kreatyniny i kwasu moczowego były większe,
- częściej występowała hiperurykemia (10,9% vs 5,6%),
- częściej występowała dna moczanowa (3,1% vs 2,1%),
- częściej występowała kamica żółciowa (2,2% vs 1,2%).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Nilemdo

Do często występujących działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: niedokrwistość, dna moczanowa, hiperurykemia (odnosi się do hiperurykemii i zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i ból kończyn.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących kwas bempediowy z aktywnymi komparatorami (inklisiran, ewolokumab, alirokumab, ezetemib).

Ponadto do badania CLEAR Outcomes włączano jedynie pacjentów, którzy zgłosili, że nie mogą lub nie chcą przyjmować statyn, co przełożyło się na wysoki średni poziom cholesterolu LDL u uczestników na początku badania (do badania włączono pacjentów z udokumentowaną nietolerancją statyn). Ekspert kliniczny wskazuje, iż kryteria nietolerancji statyn w badaniu CLEAR Outcomes Trial są niezgodne z kryteriami przyjętymi przez towarzystwa naukowe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2022 r. wydano jedną zgodę na refundację 7 opakowań produktu leczniczego Nilemdo.

Koszt jednego opakowania leku Nilemdo (28 tabletek) z perspektywy płatnika wynosi ok. 387 zł. Roczny koszt terapii 1 pacjenta lekiem Nilemdo wyniósłby więc ok. 5 040 zł.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Roczny koszt dla płatnika publicznego terapii 1 pacjenta oszacowano na:

- ok. 5 tys. zł w przypadku kwasu bempediowego,

- ok. 120 zł w przypadku ezetymibu,
- ok. 23 tys. zł w przypadku ewelokumabu,
- ok. 24 tys. zł w przypadku alirokumabu,
- ok. 34 tys. zł w przypadku inklisiranu.

Roczny koszt terapii lekiem Nilemdo jednego pacjenta w procedurze importu docelowego jest:

- wyższy o ok. 4,9 tys. zł niż szacunkowy koszt rocznej terapii refundowanym lekiem Etibax (ezetymib),
- niższy o ok. 18 tys. - 29 tys. zł niż roczny koszt lekami refundowanymi w programie lekowym B.101 (alirokumab, ewelokumab, inklisiran).

Populację oszacowano uwzględniając m.in.: wskazaną przez eksperta liczbę chorych z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn w Polsce, odsetek chorych z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn wśród ogólnej liczby dorosłych osób w Polsce; odsetek złożonych wniosków o refundację leku Nilemdo wśród ogólnej liczby wniosków o import docelowy składanych rocznie.

Uwzględniając powyższe założenia, populacja mogłaby liczyć 345 pacjentów, a roczne obciążenie budżetu płatnika publicznego oszacowano na ok. 1,74 mln zł.

Należy mieć jednak na uwadze nieprecyzyjne określenie wskazania, fakt, iż terapia jest terapią uzupełniającą oraz brak możliwości określenia rzeczywistej wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego preparatu w imporcie docelowym. Najprawdopodobniej więc terapia byłaby stosowana u niewielkiej liczby pacjentów, co potwierdzają również aktualne dane MZ (1 pacjent w 2022 r.). Roczny koszt refundacji produktu Nilemdo u jednego pacjenta to ok. 5 tys. zł.

Ograniczenia

Ograniczenia dotyczą następujących kwestii:

- Nie odnaleziono danych pozwalających na wiarygodne określenie liczebności populacji pacjentów, którzy mogliby stosować lek Nilemdo oraz na określenie czasu trwania terapii.
- Rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika jest zmienny w czasie (zależy od aktualnej ceny produktu oraz od aktualnego kursu waluty kraju, z którego lek byłby sprowadzany).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL 2021),
- International Lipid Expert Panel (ILEP 2023),
- American College of Cardiology (ACC 2022),
- Canadian Cardiovascular Society (CCS 2021),
- European Society of Cardiology (ESC 2021),
- European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2019),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019),
- American Heart Association (AHA 2018).

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych z powodu choroby o podłożu miażdżycowym (ASCVD) związane jest ze zbyt wysokim poziomem cholesterolu LDL, a podstawowym celem leczenia jest obniżenie LDL-C do jak najniższych poziomów i utrzymywanie ich jak najdłużej.

W przypadku zaleceń dotyczących farmakologicznego obniżania poziomu LDL-C, lekami pierwszego rzutu są statyny w maksymalnej dawce tolerowanej przez chorych. W przypadku nietolerancji statyn lub nieosiągnięcia celu leczenia rekomendowane jest włączenie ezetymibu lub inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu), a na dalszym etapie również inkalisiranu. Fibraty zalecane są w przypadku hipertriglicydemii (wysokiego poziomu triglicerydów).

Kwas bempediowy, podobnie jak inkalisiran, wymieniany jest jako opcja do rozważenia na kolejnych etapach leczenia w wytycznych ILEP 2023, PTL 2021 i ACC 2022. Wytyczne ESC 2021 wskazują na kwas bempediowy jako potencjalnie nową skuteczną terapię, jednak z rekomendacją zalecają wstrzymać się do czasu przedstawienia pełnych wyników badania CLEAR Outcomes.

Wytyczne ILEP 2023 (opracowane po opublikowaniu pełnych wyników badania CLEAR Outcomes), zalecają kwas bempediowy w skojarzeniu ze statynami i innymi lekami hipolipemizującymi (preferowane jest skojarzenie z ezetymibem) w leczeniu choroby miażdżycowej i heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych, gdy docelowe wartości leczenia LDL-C nie są osiągnięte poprzez leczenie statynami. Natomiast monoterapia kwasem bempediowym zalecana jest w przypadku całkowitej nietolerancji statyn.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2021), 1 rekomendację pozytywną warunkową (ZIN 2022) i 1 rekomendację negatywną (NCPE 2021). Rekomendacje dotyczyły wskazań: hipercholesterolemia oraz dyslipidemia mieszana.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2021 podkreślono, że w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych odnotowano efekt leczenia po 12 tygodniach w postaci redukcji względnej LDL-C, a efekt ten utrzymywał się również po 24 miesiącach.

W rekomendacji negatywnej NCPE 2021 wskazano na ograniczenia dotyczące przedstawionych dowodów naukowych, takie jak: brak badań bezpośrednio porównujących lek z komparatorami stosowanymi obecnie w praktyce klinicznej, brak wpływu na pierwszorzędowe punkty końcowe (zdarzenia sercowo-naczyniowe), krótki okres obserwacji badań oraz niepewność dotycząca użyteczności kosztowej leku.

G-BA oraz IQWiG nie wydały rekomendacji dla tego leku, gdyż nie zostały odnalezione odpowiednie dane umożliwiające ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania kwasu bempediowego.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry
/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1297.2023.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg, we wskazaniu: miażdżyca, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 103/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Nilemdo (bempedoic acid) we wskazaniu: miażdżyca.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Nilemdo (bempedoic acid) we wskazaniu: miażdżyca.
2. Raport nr OT.4211.12.2023 „Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: miażdżyca” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 07.09.2023 r.