



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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Nilemdo (bempedoic acid), tabletki powlekane 180 mg, we wskazaniu: miażdżyca.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg we wskazaniu: miażdżyca.

Produkt leczniczy Nilemdo jest dopuszczony do obrotu na terytorium Polski w ramach rejestracji w procedurze centralnej (EMA), nie jest jednak dostępny w krajowym obrocie. Oceniane wskazanie jest w Europie wskazaniem pozarejestacyjnym dla leku Nilemdo. Zgodnie z ChPL wskazania leku obejmują leczenie dorosłych chorych z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią jako dodatek do leczenia dietetycznego w kombinacji ze statynami lub innymi lekami obniżającymi poziom lipidów, u których nie udało się osiągnąć docelowego poziomu LDL-C lub w mono - lub w politerapii z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie tolerują statyn lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Zgodnie z informacjami ze strony internetowej producenta, w czerwcu 2023 został zgłoszony wniosek do EMA w sprawie poszerzenia wskazań o redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Lek nie był dotychczas przedmiotem obrad Rady Przejrzystości.

Dowody naukowe

Dowody naukowe oparte są na dwóch najaktualniejszych przeglądach systematycznych z metaanalizą: Burnet 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, porównujący względną skuteczności inklisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemibu u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy, heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią i/lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, u których stężenie

cholesterolu LDL (LDL-C) nie jest wystarczająco kontrolowane przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn; oraz przegląd Lin 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Dodatkowym źródłem danych są wyniki badania RCT - CLEAR Outcomes (Nissen 2023), w którym oceniano 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 tolerujących statyn, albo nie chcących ich przyjmować.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej Burnet 2022 wykazały, że inklisiran, ewolokumab i alirokumab są skuteczniejsze względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetemibu w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy Lin 2022 nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania kwas bempediowego z placebo w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego poważne zdarzenia sercowo-naczyniowych (OR 0,84; 95%CI: 0,61; 1,15), zgonów z jakiegokolwiek powodu (OR 2,37; 95%CI: 0,80; 6,99) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 1,66; 95%CI: 0,45; 6,04). Różnice w zakresie częstości występowania zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem były na granicy istotności statystycznej (OR 0,57; 95%CI 0,32; 1,00). Zaobserwowano statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej cukrzycy lub pogorszenia się objawów cukrzycy już występującej (OR 0,68; 95%CI 0,49; 0,94), natomiast wyższe ryzyko wystąpienia dny moczanowej (OR 3,29; 95%CI: 1,28; 8,46), zaburzeń mięśniowych (OR 2,60; 95%CI: 1,15 to 5,91) i pogorszenia czynności nerek (OR 4,24; 95%CI: 0,98; 18,39). Wyniki badania CLEAR Outcomes wskazują, że u pacjentów leczonych kwasem bempediowym w porównaniu do grupy placebo odnotowano IS mniejszą liczbę zawału mięśnia sercowego zakończonych lub niezakończonych zgonem oraz rewaskularyzacji wieńcowej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla liczby udarów mózgu, liczby zgonów sercowo-naczyniowych oraz niezależnych od przyczyny. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie MACE-4, istotna statystycznie różnica na korzyść kwasu bempediowego w porównaniu z placebo występuje jedynie w przypadku pacjentów objętych pierwotną prewencją (HR=0,68), natomiast w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (prewencja wtórna) nie uzyskano istotności statystycznej (HR=0,91), na co zwraca także uwagę ekspert kliniczny. Zaobserwowana różnica w procentach redukcji poziom cholesterolu LDL w badaniu CLEAR Outcomes wyniosła 20,3 % na korzyść kwasu bempediowego.

W badaniu odnotowano istotnie statystycznie częstsze (2,2-krotnie) występowanie udarów krwotocznych w grupie leczonej kwasem bempediowym

w porównaniu do grupy placebo. 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. Niemniej wykazano wyższą częstość podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych i zdarzeń nerkowych. Głównym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest brak badań bezpośrednio porównujących kwas bempediowy z wybranymi aktywnymi komparatorami.

Wytyczne kliniczne leczenia hipercholesterolemii i dyslipidemii (PTL 2021, ILEP2023, ESC 2021, ECS/EAS 2019, ACC 2022, AHA 2018, CCS 2021, NICE 2019) wskazują na zasadność stosowanie jako leków pierwszego rzutu statyn (ze wskazaniem na rosuvastatynę lub atorwastatynę) w maksymalnej tolerowanej dawce. W przypadku braku odpowiedniej skuteczności leczenia, rekomenduje się stosowanie ezetimibu i/lub inhibitorów PCS9 (alirokumabu, ewolokumabu). Na dalszych etapach zaleca się rozważenie stosowania inklisiranu. Kwas bempediowy wskazuje się jako opcję terapeutyczną na podobnym etapie jak inklisiran. Wytyczne ESC wskazują jednak, że ostateczna rekomendacja co do miejsca leku w terapii nastąpi dopiero po zweryfikowaniu pełnych wyników badania CLEAR Outcomes.

Rekomendacje refundacyjne są niejednoznaczne. Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2021), 1 rekomendację pozytywną warunkową (ZIN 2022) i 1 rekomendację negatywną (NCPE 2021). Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA oraz niemieckiego instytutu IQWiG odnaleziono dokumenty z 2021 roku, w których wskazano iż nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania kwasu bempediowego i wskazano, że zasadna jest ponowna ocena po opublikowaniu pełnych wyników badań CLEAR Outcome.

Problem ekonomiczny

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ określono iż koszt jednego opakowania leku Nilemdo (28 tabletek) zrefundowanego w procedurze importu docelowego z perspektywy płatnika publicznego wynosi ok. 386,56 zł. Koszt rocznego finansowania leku Nilemdo u jednego pacjenta w ramach procedury importu docelowego to ok. 5 tys. zł. Koszt ten jest wyższy niż szacunkowy koszt rocznej terapii refundowanym lekiem Etibax (ezetymib) oraz niższy niż roczny koszt lekami refundowanymi w ramach programu B.101 (alirokumabem, ewolokumabem czy inklisiranem).

Główne argumenty decyzji

- proponowane wskazanie „miażdżyca” jest nieprecyzyjne i zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie nadaje się do praktycznego zastosowania w opiece zdrowotnej,

- *brak zarejestrowanego wskazania dotyczącego redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego,*
- *brak wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe w prewencji wtórnej,*
- *wątpliwości dotyczące profilu bezpieczeństwa leku,*
- *bardzo trudna do określenia populacja docelowa, co uniemożliwia nawet przybliżone określenie wielkości obciążeń budżetowych.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.12.2023 „Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: miażdżyca”; data ukończenia: 7 września 2023 r.