MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: INCLISIRAN

INDICAȚIE: la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar:

- ***în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu pot atinge valorile ţintă ale LDL-C la administrarea dozei maxime tolerate dintr-o statină, sau***
- ***în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată.***

Data depunerii dosarului	**22.12.2021**
Numărul dosarului	**22016**

PUNCTAJ: 69

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Inclisiran

1.2. DC: Leqvio 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3 Cod ATC: C10AX16

1.4 Data eliberării APP: 09 decembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: [illegible]

[illegible]inistrare [illegible] ambalajului

Forma farmaceutică	*soluție injectabilă în seringă preumplută*
Concentraţie	*284 mg/1,5 ml*
Calea de administrare	*subcutanat*
Mărimea ambalajului	*Cutie cu o seringă preumplută din sticlă x 1,5 ml soluţie*

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	*Cutie cu o seringă preumplută din sticlă x 1,5 ml soluţie*
Concentrație	*284 mg/1,5 ml*
Preţul cu amănuntul pe ambalaj	*10.364,57 lei*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*10.364,57 lei*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Leqvio este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar:

• în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu pot atinge valorile ţintă ale LDL-C la administrarea dozei maxime tolerate dintr-o statină, sau

• în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată.

Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 284 mg de inclisiran administrată sub formă de injecție subcutanată: ***inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.***

Doze omise

Dacă o doză programată este omisă cu mai puțin de 3 luni, inclisiran trebuie să fie administrat și dozele următoare trebuie să fie administrate în continuare conform schemei inițiale a pacientului.

Dacă o doză programată este omisă cu mai mult de 3 luni, trebuie începută din nou schema de dozare – inclisiran trebuie administrat inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Trecerea de la tratamentul cu anticorpi monoclonali inhibitori ai PCSK9

Inclisiran poate fi administrat imediat după administrarea ultimei doze de anticorp monoclonal inhibitor de PCSK9. Pentru a menține scăderea valorilor LDL-C, se recomandă ca inclisiran să fie administrat în maximum 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze de anticorp monoclonal inhibitor de PCSK9.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Inclisiran este disponibil pentru administrare sub formă de injecție subcutanată în abdomen; alte locuri de administrare a injecției includ partea superioară a brațului sau coapsei. Injecțiile nu trebuie administrate în zone cu boală dermatologică activă sau leziuni, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate tranzitorii, inflamații sau infecții ale pielii. Fiecare doză de 284 mg este administrată folosind o singură seringă preumplută. Fiecare seringă preumplută este exclusiv de unică folosință.

Inclisiran este destinat administrării de către un profesionist din domeniul sănătății.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau moderată (clasa B Child-Pugh). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh). Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Experiența privind inclisiran la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea inclisiran la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI INCLISIRAN și DC Leqvio 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația terapeutică *„Leqvio este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar :*

• în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu pot atinge valorile ţintă ale LDL-C la administrarea dozei maxime tolerate dintr-o statină, sau

• în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 la ordin, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”*

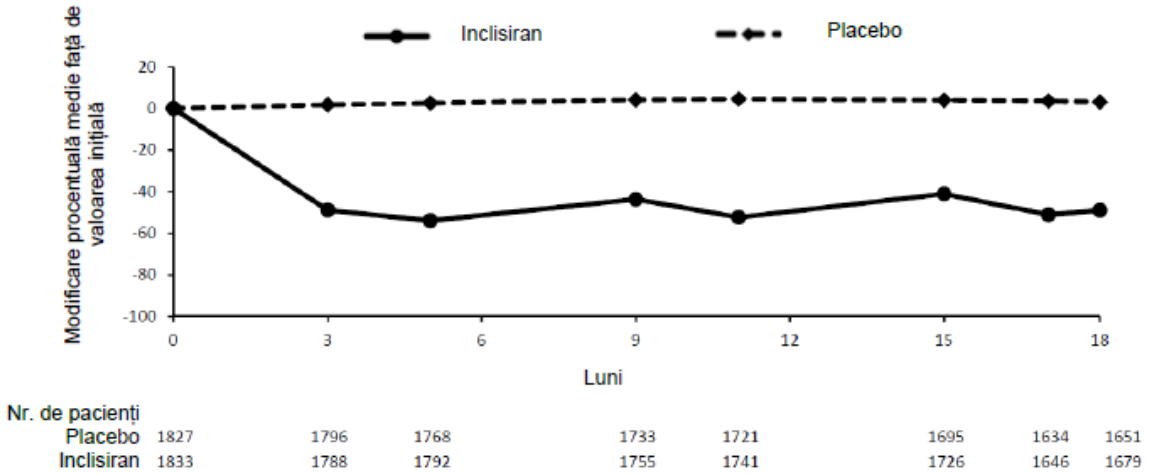
Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice și unele publicații, doza de 284 mg de inclisiran este echivalentă și denumită 300 mg inclisiran sodiu sare.

Eficacitatea inclisiran a fost evaluată în trei studii de fază 3, **la pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVAS) (boală cardiacă coronariană, boală cerebrovasculară sau boală arterială periferică),** echivalente ale BCVAS din punctul de vedere al riscului (diabet zaharat de tip 2, hipercolesterolemie familială sau risc la 10 ani de eveniment cardiovascular de 20% sau mai mult, evaluat conform Scorului de risc Framingham sau echivalent) și/sau hipercolesterolemie familială (HF). Pacienții primeau o doză maximă tolerată de statină, cu sau fără altă terapie de modificare a concentrației de lipide și necesitau scăderea suplimentară a LDL-C (pacienți care nu atinseseră obiectivele de tratament). Aproximativ 17% dintre pacienți prezentau intoleranță la statine. Pacienților li s-au administrat injecții subcutanate de 284 mg inclisiran sau placebo în ziua 1, ziua 90, ziua 270 și ziua 450. Pacienții au fost urmăriți până în ziua 540.

Efectul inclisiran asupra morbidității și mortalității din cauze cardiovasculare nu a fost încă stabilit. În analiza consolidată a studiilor de fază 3, inclisiran administrat subcutanat a scăzut LDL-C cu 50% până la 55% încă din ziua 90 (Figura 1), situație care s-a menținut pe durata terapiei pe termen lung. Scăderea maximă a LDL-C a fost obținută în ziua 150, după o a doua administrare. Scăderi mici, dar semnificative din punct de vedere statistic, ale valorilor crescute ale LDL-C, de până la 65% au fost asociate cu valori inițiale mai mici ale LDL-C (aproximativ <2 mmol/l [77 mg/dl]), valori inițiale mai mari ale PCSK9, doze mai mari ale statinelor și intensitate mai mare a acestora.

Figura 1 Modificare procentuală medie față de valoarea inițială a LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă, tratați cu inclisiran, comparativ cu placebo (analiză consolidată a datelor)



BCVAS și echivalentele de risc ale BCVAS

Au fost efectuate două studii la pacienții cu BCVAS și echivalente de risc ale BCVAS (ORION-10 și ORION-11). Pacienții primeau o doză maximă tolerată de statină, cu sau fără altă terapie de modificare a concentrației de lipide, cum este ezetimib, și necesitau scăderea suplimentară a LDL-C. Dat fiind că se anticipează că scăderea LDL-C va ameliora rezultatele de ordin cardiovascular, criteriile finale co-principale din fiecare studiu au fost modificarea procentuală a LDL-C față de valoarea inițială în ziua 510 comparativ cu placebo și modificarea procentuală ajustată în timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 pentru a se estima efectul integrat asupra LDL-C în timp.

ORION-10 a fost un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, **cu durata de 18 luni, efectuat la 1561 pacienți cu BCVAS**. Vârsta medie la momentul inițial a fost de 66 ani (interval: 35 - 90 ani), 60% au avut vârsta de 65 ani și peste această vârstă, 31% au fost femei, 86% au fost de rasă caucaziană, 13% au fost de rasă neagră, 1% au fost de rasă asiatică și 14% au fost hispanici sau latino. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Șaizeci și nouă de procente (69%) dintre pacienți primeau statine de intensitate mare, 19% dintre pacienți primeau statine de intensitate medie, 1% dintre pacienți primeau statine de intensitate mică și 11% nu primeau statine. Statinele cel mai frecvent administrate au fost atorvastatina și rosuvastatina.

Inclisiran a redus semnificativ modificarea procentuală medie a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 comparativ cu placebo cu 52% (IÎ 95%: -56%, -49%; p <0,0001) (Tabelul 1).

De asemenea, inclisiran a redus semnificativ modificarea procentuală ajustată în funcție de timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 cu 54% comparativ cu placebo (IÎ 95%: -56%, -51%; p <0,0001).

Tabelul 1. Modificare procentuală medie față de valoarea inițială și diferența față de placebo în ceea ce privește parametrii lipidici în ziua 510 în ORION-10

Grupa de tratament	LDL-C	Colesterol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valoare inițială medie în mg/dl**	105	181	134	94	122
Ziua 510 (modificare procentuală medie față de valoarea inițială)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Diferența față de placebo (media celor mai mici pătrate) (IÎ 95%)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*În ziua 540; modificare procentuală mediană a valorilor Lp(a) **Valoare inițială medie în nmol/l pentru Lp(a)					

În ziua 510, ținta LDL-C de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) a fost atinsă de 84% dintre pacienții cu BCVAS tratați cu inclisiran, comparativ cu 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Au fost observate scăderi constante și semnificative din punct de vedere statistic (p<0,0001) ale modificării procentuale a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 și ale modificării procentuale a LDL-C ajustate în funcție de timp față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540, în toate subgrupurile, indiferent de profilul demografic la momentul inițial, caracteristicile inițiale ale bolii (inclusiv sex, vârstă, indice de masa corporală, rasă și utilizarea inițială a statinelor), comorbidități și regiuni geografice.

ORION-11 a fost un studiu internațional, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, **cu durata de 18 luni, care a evaluat 1617 pacienți cu BCVAS sau echivalente de risc ale BCVAS**. Mai mult de 75% dintre pacienți au primit tratament de fond cu statine de intensitate mare, 87% dintre pacienți au avut BCVAS și 13% au avut un echivalent de risc al BCVAS.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 65 ani (interval: 20 - 88 ani), 55% au avut vârsta de 65 ani și peste această vârstă, 28% au fost femei, 98% au fost de rasă caucaziană, 1% au fost de rasă neagră, 1% au fost de rasă asiatică și 1% au fost hispanici sau latino. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Șaptezeci și opt de procente (78%) dintre pacienți primeau statine de intensitate mare, 16% dintre pacienți primeau statine de intensitate medie, 0,4% dintre pacienți primeau statine de intensitate mică și 5% nu primeau statine. Statinele cel mai frecvent administrate au fost atorvastatina și rosuvastatina.

Inclisiran a scăzut semnificativ modificarea procentuală medie a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 comparativ cu placebo cu 50% (IÎ 95%: -53%, -47%; p<0,0001) (Tabelul 2). De asemenea, inclisiran a redus semnificativ modificarea procentuală ajustată în funcție de timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 cu 49% comparativ cu placebo (IÎ 95%: -52%, -47%; p <0,0001).

Tabelul 2. Modificare procentuală medie față de valoarea inițială și diferența față de placebo în ceea ce privește parametrii lipidici în ziua 510 în ORION-11

Grupa de tratament	LDL-C	Colesterol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valoare inițială medie în mg/dl**	105	185	136	96	107
Ziua 510 (modificare procentuală medie față de valoarea inițială)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Diferența față de placebo (media celor mai mici pătrate) (IÎ 95%)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*În ziua 540; modificare procentuală mediană a valorilor Lp(a) **Valoare inițială medie în nmol/l pentru Lp(a)					

În ziua 510, ținta LDL-C de < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) a fost atinsă de 82% dintre pacienții cu BCVAS care au primit inclisiran, comparativ cu 16% dintre pacienții care au primit placebo. La pacienții cu echivalent de risc al BCVAS, ținta LDL-C de < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) a fost atinsă de 78% dintre pacienții care au primit inclisiran, comparativ cu 31% dintre pacienții care au primit placebo.

Au fost observate modificări procentuale constante și semnificative din punct de vedere statistic (p<0,05) ale LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 și modificări procentuale ale LDL-C ajustate în funcție de timp față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540, în toate subgrupurile, indiferent de profilul demografic la momentul inițial, caracteristicile inițiale ale bolii (inclusiv sex, vârstă, indice de masa corporală, rasă și utilizarea inițială a statinelor), comorbidități și regiuni geografice.

Hipercolesterolemie familială heterozigotă

ORION-9 a fost un studiu internațional, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, **cu durata de 18 luni, efectuat la 482 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH)**. Toți pacienții primeau doze maxime tolerate de statine, cu sau fără altă terapie de modificare a concentrației lipidelor, cum este ezetimib, și necesitau scăderea suplimentară a LDL-C. Diagnosticul HeFH a fost stabilit fie prin genotipare, fie în funcție de criterii clinice („FH clară", utilizând criteriile Simon Broome sau criteriile OMS/Dutch Lipid Network).

Criteriile finale co-principale au fost modificarea procentuală a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 comparativ cu placebo și modificarea procentuală ajustată în funcție de timp a LDL-C de la valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 pentru a estima efectul integrat asupra LDL-C în timp. Criteriile finale secundare cheie au fost modificarea absolută a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510, modificarea absolută ajustată în funcție de timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 și modificarea procentuală față de valoarea inițială până în ziua 510 a PCSK9, colesterolului total, Apo-B și non-HDL-C. Alte criterii finale secundare au inclus receptivitatea individuală la inclisiran și procentajul de pacienți care au atins țintele globale pentru nivelul lor de risc BCVAS.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 55 ani (interval: 21 - 80 ani), 22% au avut vârsta de 65 ani și peste această vârstă, 53% au fost femei, 94% au fost de rasă caucaziană, 3% au fost de rasă neagră, 3% au fost de rasă asiatică și 3% au fost hispanici sau latino. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Șaptezeci și patru de procente (74%) dintre pacienți primeau statine de intensitate mare, 15% dintre pacienți primeau statine de intensitate medie, și 10% nu primeau statine. Cincizeci și două de procente (52%) au fost tratați cu ezetimib. Statinele cel mai frecvent administrate au fost atorvastatina și rosuvastatina. Inclisiran a scăzut semnificativ modificarea procentuală medie a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 comparativ cu placebo cu 48% (IÎ 95%: -54%, -42%; p<0,0001) (Tabelul 3). De asemenea, inclisiran a redus semnificativ modificarea procentuală ajustată în funcție de timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 cu 44% comparativ cu placebo (IÎ 95%: -48%, -40%; p <0,0001).

Tabelul 3. Modificare procentuală medie față de valoarea inițială și diferența față de placebo în ceea ce privește parametrii lipidici în ziua 510 în ORION-9

Grupa de tratament	LDL-C	Colesterol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valoare inițială medie în mg/dl**	153	231	180	124	121
Ziua 510 (modificare procentuală medie față de valoarea inițială)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Diferența față de placebo (media celor mai mici pătrate) (IÎ 95%)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)

*În ziua 540; modificare procentuală mediană a valorilor Lp(a)
**Valoare inițială medie în nmol/l pentru Lp(a)

În ziua 510, 52,5% dintre pacienții cu BCVAS care au primit inclisiran au atins ținta LDL-C de < 1,8 mmol/l (70 mg/dl), comparativ cu 1,4% dintre pacienții cu BCVAS care au primit placebo, în timp ce, în grupa cu echivalente de risc ale BCVAS, 66,9% dintre pacienții care au primit inclisiran au atins ținta LDL-C de < 2,6 mmol/l (100 mg/dl), comparativ cu 8,9% dintre pacienții care au primit placebo.

Au fost observate modificări procentuale constante și semnificative din punct de vedere statistic (p<0,05) ale LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 și modificări procentuale ale LDL-C ajustate în funcție de timp față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540, în toate subgrupurile, indiferent de profilul demografic la momentul inițial, caracteristicile inițiale ale bolii (inclusiv sex, vârstă, indice de masa corporală, rasă și utilizarea inițială a statinelor), comorbidități și regiuni geografice.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Pe site-ul autorității de reglementare din Franța, Haute Autorité de Santé, nu există publicat un raport de evaluare al beneficiului terapeutic al medicamentului cu DCI Inclisiran.

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 6 octombrie 2021 face următoarele recomandări:
Inclisiran este recomandat ca o opțiune pentru tratarea hipercolesterolemiei primare (heterozigotă familială și non-familială) sau a dislipidemiei mixte ca adjuvant la dietă, la adulți. **Inclisiran este recomandat numai dacă:**

• **există antecedente pentru oricare dintre următoarele evenimente cardiovasculare:**
- sindrom coronarian acut (cum ar fi infarctul miocardic sau angina instabilă care necesită spitalizare)
- proceduri coronariene sau alte proceduri de revascularizare arterială
- boală coronariană
- accident vascular cerebral ischemic sau
- boală arterială periferică, sau

• concentrațiile de colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) au valori constante de 2,6 mmol/l sau mai mari, în ciuda terapiei de reducere a valorilor maxime tolerate ale lipidelor, adică:
- statine, la concentrații maxime tolerate, cu sau fără alte terapii hipolipemiante sau,
- alte terapii hipolipemiante, când statinele nu sunt tolerate sau sunt contraindicate și

• firma furnizează inclisiran conform aranjamentului comercial.

Inclisiran este recomandat doar în cercetare, pentru tratarea hipercolesterolemiei primare (heterozigote familiale și non-familiale) sau a dislipidemiei mixte la adulții care nu au antecedente de evenimente cardiovasculare. Această cercetare este sub forma unui studiu clinic în curs de dezvoltare. Aceste recomandări nu sunt destinate să afecteze tratamentul cu inclisiran care a fost inițiat în cadrul NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Pacienții care au tratament în afara acestor recomandări îl pot continua, fără modificarea aranjamentelor de finanțare în vigoare înainte de publicarea acestui ghid, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este necesară oprirea tratamentului.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2358/09.07.2021, Inclisiran (Leqvio®) este acceptat pentru utilizare **cu restricții** în cadrul NHSScotland, pentru indicația de la punctul 1.9.

Restricție SMC: utilizare numai la pacienții cu risc cardiovascular crescut, după cum urmează:

• pacienţi cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH) şi LDL-C ≥ 5,0 mmol/L, pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare sau,

• pacienţi cu HeFH şi LDL-C ≥ 3,5mmol/L, pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare sau,

• pacienți cu risc crescut din cauza evenimentelor cardiovasculare anterioare și LDL-C ≥ 4,0 mmol/L sau,

• pacienţi cu boală recurentă/polivasculară şi LDL-C ≥ 3,5mmol/L.

În 3 studii de fază III, atât scăderea procentuală a LDL-C până în ziua 510, cât și procentul ajustat în timp a LDL-C din ziua 90 până în ziua 540 au fost semnificativ mai mari cu Inclisiran comparativ cu placebo.

IQWIG/G-BA

Scopul raportului de evaluare IQWIG, finalizat la data de 29.04.2021 a fost de a evalua beneficiile suplimentare ale Inclisiran față de terapia dietetică și, eventual, o statină și/sau alte medicamente hipolipemiante (terapia comparativă adecvată).

Concluziile evaluării sunt prezentate în tabelul 4, de mai jos.

Tabel nr. 4. Evaluarea beneficiului suplimentar

Indicație	***Terapia de comparație adecvată***	***Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar***
Adulți cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă la care opțiunile dietetice și medicale de reducere a lipidelor nu au fost epuizate.	*Terapia medicamentoasă maxim tolerată recomandată de medic, respectiv statine, inhibitori de resorbție a colesterolului și schimbători de anioni*	*Beneficiul adițional nu este dovedit.*
Adulți cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă la care au fost epuizate opțiunile dietetice și medicale de reducere a lipidelor (altele decât evolocumab).	*Evolocumab sau afereza LDL (ca „ultima ratio" în cazurile refractare la terapie), dacă este necesară, cu terapie hipolipemiantă pe bază de medicamente.*	*Beneficiul adițional nu este dovedit.*

Decizia G-BA adoptată în luna octombrie 2021 referitoare la terapia cu DCI Inclisiran pentru indicația de la punctul 1.9 prevede următoarele:

Acest medicament nu poate fi prescris atâta timp cât este asociat cu costuri suplimentare față de terapia cu alte medicamente hipolipemiante (statine, schimbători de anioni, inhibitori de absorbție a colesterolului). Scopul tratamentului hipercolesterolemiei sau al dislipidemiei mixte poate fi atins și cu alți agenți hipolipemianți, dar la un cost mai mic. Costurile efective suportate de Casa de Asigurări de Sănătate responsabilă sunt decisive pentru determinarea costurilor suplimentare.

Această decizie nu se aplică pacienților:

- cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială sau dislipidemie mixtă în cazurile refractare la tratament, în care valoarea LDL-C a rămas în mod constant ridicată, în ciuda unei terapii hipolipemiante dietetice și medicale cu doze maxime documentate (statine și/sau alți hipolipemianți, în cazul contraindicațiilor la statine) pentru o perioadă de 12 luni, iar această valoare nu poate fi redusă suficient și, ca urmare, se presupune că există o indicație pentru efectuarea aferezei LDL. ***Sunt eligibili doar pacienții cu boală vasculară confirmată (CHD, manifestare cerebrovasculară, PAD) și alți factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, diabet zaharat, RFG al funcției renale sub 60 ml/min), precum și pacienții cu hipercolesterolemie heterozigotă familială confirmată, pentru care se ia în considerare riscul general de stres familial .***

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Novartis Pharma Services Romania SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI INCLISIRAN este rambursat, pentru indicaţia de la punctul 1.9, în ***14*** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Finlanda, Germania, Ungaria, Țările de Jos, Slovenia, Belgia, Suedia, Cipru, Croația, Italia, Luxemburg și Polonia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile ESC/EAS 2019 pentru managementul dislipidemiilor

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Obiectivele tratamentului pentru LDL-C		
În prevenția secundară pentru pacienții cu risc foarte mare, sunt recomandate o reducere a LDL-C ≥ 50% față de valoarea inițială și un obiectiv de LDL-C < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL).	I	A
În prevenția primară pentru persoanele cu risc foarte ridicat, sunt recomandate o reducere a LDL-C ≥ 50% față de valoarea inițială și un obiectiv de LDL-C < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL).	I	C
La pacienții cu risc crescut, sunt recomandate o reducere a LDL-C de ≥ 50% față de valoarea inițială și un obiectiv de LDL-C < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL).	I	A
Scăderea farmacologică a LDL-C		
Se recomandă ca o statină de mare intensitate să fie prescrisă până la cea mai mare doză tolerată pentru a atinge obiectivele stabilite pentru nivelul de risc.	I	A
Dacă obiectivele nu sunt atinse cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă asocierea cu ezetimib.	I	B
Pentru prevenţia secundară la pacienții cu risc foarte mare, care nu își ating obiectivul cu o doză maximă tolerată de statină și ezetimib, se recomandă o combinație cu un inhibitor PCSK9.	I	A
Pentru pacienții cu FH cu risc foarte mare (adică cu ASCVD sau cu alt factor de risc major) care nu	I	C

își ating obiectivul la maximum cu dozele tolerate de statină și ezetimib, se recomandă o combinație cu un inhibitor PCSK9.		
Tratamentul medicamentos al pacienților cu HTG		
Tratamentul cu statine este recomandat ca prim medicament de elecție pentru reducerea riscului de BCV la persoanele cu HTG, cu risc ridicat [TG > 2,3 mmol/L (>200 mg/dL)].	**I**	**B**
Managementul pacienților cu HeFH		
Se recomandă ca un diagnostic de FH să fie luat în considerare la pacienții cu CHD cu vârsta < 55 ani pentru bărbați și < 60 ani pentru femei, la persoanele cu rude cu CVD fatale premature sau nefatale, la persoanele cu rude cu xantoame tendinoase, la persoanele cu nivele sever crescute de LDL-C [la adulți > 5 mmol/L (>190 mg/dL), la copii > 4 mmol/L (>150 mg/dL)] și la rudele de gradul I a pacienților cu FH.	**I**	**C**
Se recomandă ca FH să fie diagnosticată folosind criterii clinice și confirmată, atunci când este posibil, cu analize ADN.	**I**	**C**
După diagnosticarea cazului, se recomandă screening-ul în cascadă familială.	**I**	**C**
Se recomandă ca pacienții cu FH cu ASCVD sau care au un alt factor de risc major, să fie tratați ca având un risc foarte ridicat, iar cei fără ASCVD anterioară sau alți factori de risc, ca având risc ridicat.	**I**	**C**
Pentru pacienții cu FH cu ASCVD care prezintă un risc foarte mare, se recomandă tratamentul corespunzător obținerii unei reduceri ≥ 50% față de valoarea inițială și valori ale LDL-C < 1,4 mmol/L (<55 mg/dL). Dacă obiectivele nu pot fi atinse, se recomandă o combinație de medicamente.	**I**	**C**
Tratamentul cu un inhibitor PCSK9 este recomandat la pacienții cu FH cu risc foarte mare, dacă obiectivul tratamentului nu este atins la o concentrație maximă tolerată de statină plus ezetimib.	**I**	**C**
La copii, testarea pentru FH este recomandată de la vârsta de 5 ani sau mai devreme dacă se suspectează HoFH.	**I**	**C**
Tratamentul dislipidemiilor la persoanele vârstnice		
Tratamentul cu statine este recomandat persoanelor vârstnice cu ASCVD în același mod ca și pacienților mai tineri.	**I**	**A**
Tratamentul cu statine este recomandat pentru prevenția primară, în funcție de nivelul de risc, la persoanele cu vârsta ≤ 75 ani.	**I**	**A**
Se recomandă ca tratamentul cu statine să înceapă cu o doză mică, dacă pacientul prezintă insuficiență renală semnificativă și/sau potențial de interacțiuni medicamentoase și, ulterior, dozele de statine pot fi crescute pentru a atinge obiectivele de tratament cu LDL-C.	**I**	**C**
Tratamentul dislipidemiilor în DM		
La pacienții cu T2DM cu risc foarte mare, sunt recomandate o reducere a LDL-C ≥ 50% față de valoarea inițială și valori ale LDL-C < 1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	**I**	**A**
La pacienții cu T2DM cu risc crescut sunt recomandate o reducere a LDL-C ≥ 50% față de valoarea inițială și valori ale LDL-C < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL).	**I**	**A**
Statinele sunt recomandate la pacienții cu DZ1 care prezintă un risc ridicat sau foarte mare.	**I**	**A**
Terapia cu statine nu este recomandată la pacientele aflate în premenopauză, cu sau fără DZ, care au în vedere să rămână însărcinate, sau care nu utilizează contracepție adecvată.	**III**	**C**
Tratamentul pacienţilor cu ACS		
La toți pacienții cu ACS fără nicio contraindicație sau antecedente certe de intoleranță, se recomandă ca terapia cu statine în doze mari să fie inițiată sau continuată cât mai devreme posibil, indiferent de valorile inițiale ale LDL-C.	**I**	**A**
Dacă valorile LDL-C propuse nu sunt atinse după 4-6 săptămâni cu doza de statină maxim tolerată,	**I**	**B**

asocierea cu ezetimib este recomandată.		
Dacă obiectivul LDL-C nu este atins după 4-6 săptămâni, în ciuda terapiei cu concentraţii de statine şi ezetimib maxim tolerate, adăugarea unui inhibitor PCSK9 este recomandată.	**I**	**B**
Terapia hipolipemiantă pentru prevenirea evenimentelor ASCVD la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic anterior		
Pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral ischemic sau AIT prezintă un risc foarte mare de ASCVD, în special de accident vascular cerebral ischemic recurent, prin urmare se recomandă terapia intensivă de reducere a LDL-C.	**I**	**A**
Tratamentul dislipidemiilor în IC cronică sau valvulopatii		
Inițierea terapiei hipolipemiante nu este recomandată la pacienții cu IC în absența altor indicații pentru utilizarea acestora.	**III**	**A**
Inițierea tratamentului hipolipemiant nu este recomandată la pacienții cu stenoză valvulară aortică fără CAD pentru încetinirea progresiei stenozei valvei aortice în absenţa altor indicaţii pentru utilizarea lui.	**III**	**A**
Managementul lipidelor la pacienţii cu CKD moderată până la severă (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative stages 3-5)		
Se recomandă ca pacienții cu CKD în stadiul 3-5 să fie considerați ca având un risc ridicat sau foarte mare de ASCVD.	**I**	**A**
Utilizarea statinelor sau a asocierii statină/ezetimib este recomandată la pacienții cu CKD în stadiul 3-5 independent de dializă.	**I**	**A**
La pacienţii cu CKD dependentă de dializă care nu prezintă ASCVD, nu se recomandă începerea tratamentului cu statine.	**III**	**A**
Terapia cu medicamente hipolipemiante la pacienții cu PAD (inclusiv boala arterei carotide)		
La pacienții cu PAD, terapia hipolipemiantă - inclusiv o doză maximă tolerată de statină plus ezetimib, sau o combinație cu un inhibitor PCSK9, dacă este necesar — este recomandată pentru a reduce riscul de evenimente ASCVD.	**I**	**A**
Terapia cu medicamente hipolipemiante la pacienții cu CIID		
Nu se recomandă utilizarea medicamentelor hipolipemiante numai pe baza prezenței CIID.	**III**	**C**
Terapia cu medicamente hipolipemiante la pacienții cu SMI		
Se recomandă ca SMI-urile să fie utilizate ca modificatori pentru estimarea riscului total de ASCVD.	**I**	**C**
Se recomandă ca la pacienții cu SMI să fie utilizate aceleași ghiduri pentru gestionarea riscului total de ASCVD ca și în cazul pacienților care nu au aceste boli.	**I**	**C**
Se recomandă ca la pacienții cu SMI să se acorde o atenție sporită respectării modificărilor stilului de viață și respectării tratamentului medicamentos.	**I**	**C**

ACS = sindrom coronarian acut; Apo = apolipoproteină; ASCVD = boală cardiovasculară aterosclerotică; CAD = boală arterială coronariană; CHD = boală coronariană; CIID = boli cronice inflamatorii mediate imun; CKD = boală cronică de rinichi; CV = cardiovascular; CVD = boală cardiovasculară; DM = diabet zaharat; FH = hipercolesterolemie familială; HDL-C = lipoproteine cu densitate mare; HeFH = FH heterozigot; IC = insuficienţă cardiacă; HoFH = FH homozigot; HTG = hipertrigliceridemie; LDL-C = lipoproteine cu densitate mică; MetS = sindrom metabolic; PAD = boală arterială periferică; PCSK9 = proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9; SCORE = Estimarea sistematică a riscului coronarian; SMI = boală psihică severă; TC = colesterol total; TG = trigliceride; AIT = eveniment ischemic tranzitoriu; T1DM = DM tip 1; T2DM = DM tip.
[a]Clasa de recomandare; [b]Nivelul de evidenţă.

Astfel, ghidurile ESC/EAS 2019 recomandă pentru prevenţia secundară la pacienții cu risc foarte mare, cu ACS, accident vascular cerebral ichemic anterior sau AIT, FH, HeFH și PAD, care nu își ating obiectivul cu o doză maximă tolerată de statină și ezetimib, o combinație cu un inhibitor PCSK9.

Inhibitorii PCSK9 vizează o proteină (PCSK9) implicată în controlul LDLR. Concentrația sau funcția crescută a acestei proteine în plasmă reduce expresia LDLR prin promovarea catabolismului lizozomal LDLR și creșterea

ulterioară a concentrațiilor plasmatice de LDL, în timp ce concentrația sau funcția redusă a PCSK9 este legată de nivelurile scăzute ale LDL-C plasmatic. Strategiile terapeutice au fost dezvoltate în principal folosind mAbs (anticorpi monoclonali); mecanismul de acţiune se referă la reducerea nivelului plasmatic al PCSK9, care, la rândul său, nu este disponibil pentru legarea LDLR. Din moment ce, această interacțiune declanșează degradarea intracelulară a LDLR, nivelurile mai scăzute ale PCSK9 circulante va duce la creșterea exprimării LDLR la suprafața celulei și, astfel, la o reducere a nivelelor circulante de LDL-C.

La momentul aprobării acestui ghid, inhibitorii PCSK9 autorizați sunt doi mAb complet umani, alirocumab și evolocumab. Tratamentul cu statine crește nivelul seric circulant al PCSK9 și astfel, cel mai bun efect al acestor mAb a fost demonstrat în combinație cu statine.

Inclisiran este un acid ribonucleic interferent mic, dublu catenar, care determină scăderea colesterolului (siRNA), conjugat pe catena sens cu N-acetilgalactozamină triantenară (GalNAc) pentru facilitarea captării de către hepatocite. În hepatocite, inclisiran utilizează mecanismul de interferență al ARN și dirijează descompunerea catalitică a ARNm pentru proproteina convertază subtilisină kexină de tip 9. Acest proces crește reciclarea receptorilor LDL-C și exprimarea lor pe suprafața celulară a hepatocitelor, ceea ce mărește captarea LDL-C și scade valorile LDL-C din circulație.

Conform HG 720/2008 republicată, inhibitorii PCSK9 rambursați în *Listă,* incluși în G22: Boli endocrine și metabolice sunt următorii:

Poz. 15: Alirocumabum**$^{\Omega}$ (DC PRALUENT – inovativ)
Poz. 19: Evolocumab**$^{\Omega}$ (DC REPATHA – inovativ).

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu $^{\Omega}$ se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.
*Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.*

Protocoalele terapeutice corespunzătoare, conform OMS 564/499/2021 actualizat, sunt următoarele:

„Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 76 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM
I. Indicaţii şi criterii de includere
Adulţi (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) şi dislipidemie mixtă primară.
Alirocumab este indicat la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:
- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţii la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţii cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.
Diagnosticul de hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic şi explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, utilizarea de medicamente cu potenţial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil şi bilanţul lipidic va fi reevaluat.
II. Doze şi mod de administrare

Doza iniţială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienţii care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (> 60%), tratamentul poate fi iniţiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval 4 săptămâni (lunar).
Doza de alirocumab va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist sau diabetolog, în funcţie de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul iniţierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcţie de riscul cardiovascular specific al pacientului şi răspunsul acestuia la tratament.
Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienţi trataţi cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.
……
Alirocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului. Pentru a administra doza de 300 mg, se efectuează consecutiv două injecţii a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare. Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Alirocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.
Înainte de utilizare, Alirocumab trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.
……."

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB*)</u>
****) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.***
I. Indicaţii şi criterii de includere
Adulţi (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă sau non-familială) sau dislipidemie mixtă.
Evolocumab este indicat ca adjuvant la dietă la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă:
- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţii la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţii cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine*.*
Diagnosticul de hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic şi explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, utilizarea de medicamente cu potenţial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil şi bilanţul lipidic va fi reevaluat.
II. Doze şi mod de administrare
Doza recomandată de evolocumab este fie de 140 mg la interval de două săptămâni fie de 420 mg o dată pe lună, ambele doze fiind echivalente clinic.
……
Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.
Evolocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut.
Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.
Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Evolocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, echimoze, eritem, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.
……."

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) ***comparator*** *- un medicament aferent unei* ***DCI care se află în Lista*** *cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale*

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are ***aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat****, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare.* ***În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată;***

1. ***Costul terapiei*** *- preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.* ***Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populational ca medicamentul evaluat****, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât şi biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.* ***Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici****. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câţiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”*

Având în vedere faptul că cei 2 inhibitori ai PCSK9 rambursați în *Listă, respectiv DCI* corespund definiției ***comparatorului***, adică au ***aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat,*** calculul costului terapiei s-a efectuat pentru ambii comparatori.

Întrucât RCP-ul medicamentului evaluat, Leqvio, specifică o doză de inițiere și, ulterior, doze de menținere, calculul costurilor terapiei se va realiza pentru o perioadă de 3 ani, atât pentru medicamentul evaluat, cât și pentru comparatori.

DCI	*DC*	*Ambalaj*	*PAM/ambalaj (lei)*	*PAM/UT (lei)*
Inclisiran 284 mg	***Leqvio***	***Cutie cu o seringă preumplută x 1,5 ml soluţie***	***10364,57***	***10364,57***
Alirocumabum 150 mg	***Praluent***	***Cutie x 2 stilouri injectoare (pen) preumplut x 1 ml***	***1993,20***	***996,60***
Evolocumab 140 mg	***Repatha***	***Cutie x 2 penuri SureClick preumplute***	***1908,91***	***954,46***

PAM – preţul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu DC LEQVIO

Conform RCP: Doza recomandată este de 284 mg de inclisiran administrată sub formă de injecție subcutanată: inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Cost tratament 3 ani: 3 x 10364,57 (I an) + 2 x 2 x 10364,57 (an II + an III) = 72552 lei.

Calculul costului terapiei cu DC PRALUENT

Conform RCP: Doza iniţială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienţii care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (>60%), tratamentul poate fi iniţiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar).

Doza de alirocumab poate fi stabilită individual, în funcţie de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul iniţial, obiectivul terapeutic şi răspunsul la tratament. Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienţi trataţi cu doza de 75 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni sau cu doza de 300 mg administrată o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), ***doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.***

Cost tratament 3 ani: 3 x (52/2 x 996, 60) = 77.735 lei.

Calculul costului terapiei cu DC REPATHA

Conform protocolului terapeutic aprobat:

Doza recomandată de evolocumab este fie de 140 mg la interval de două săptămâni fie de 420 mg o dată pe lună, ambele doze fiind echivalente clinic.
Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.
Evolocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut.
Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.

Cost tratament 3 ani: 3 x (52/2 x 954,46) = 74.448 lei.

Terapie	*Cost terapie/3 ani (lei)*	*Costuri față de comparator 1*	*Costuri față de comparator 2*
DC LEQVIO	72552	**-6,67%**	**-2,55%**
DC PRALUENT (comparator 1)	77735	-	-
DC REPATHA (comparator 2)	74448	-	-

Solicitantul a propus ca și comparator pentru calculul costului terapiei, medicamentul cu DCI ALIROCUMABUM (DC PRALUENT) – medicament inovativ. Ca urmare, costul terapiei a fost validat față de acest

comparator. Din calculul costului terapiei se observă că DC LEQVIO generează mai mult de ***5% economii*** față de comparatorul validat, respectiv un impact bugetar negativ.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	***Punctaj***
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	-
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit avizul pozitiv, cu restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	*7*
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează că aduce beneficiu adiţional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricţii comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricţii comparativ cu RCP	*7*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	*25*
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care generează mai mult de 5% economii faţă de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	*30*
TOTAL	***69***

Având în vedere Metodologia de evaluare la Ordinul MS nr. 816/2014, cu modificările şi completările ulterioare, litera B, punctul 9) şi definiţia comparatorului prezentată anterior:

„9.) În situaţia în care comparatorul pentru un medicament cu o DCI nouă sau DCI compensată cu extindere de indicaţie, evaluat pe tabelul nr. 4 din anexa nr. 1 la ordin, este un medicament corespunzător unei DCI compensate în baza unui contract cost-volum/cost-volum-rezultat, se emite decizie de includere condiţionată în Listă, chiar dacă punctajul obţinut în urma evaluării ar permite includerea necondiţionată în Listă”.*

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Inclisiran și DC LEQVIO 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de ***includere condiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă, G22: Boli endocrine şi metabolice.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declaraţia de exprimare a intenţiei de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu ***DCI INCLISIRAN și DC LEQVIO 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută*** pentru indicația terapeutică:

„Leqvio este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar:

• în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu pot atinge valorile ţintă ale LDL-C la administrarea dozei maxime tolerate dintr-o statină, sau

• în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante, la pacienții care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată”.

Referinţe bibliografice:

1. *RCP LEQVIO (Leqvio, INN-inclisiran (europa.eu))*
2. *NICE GUIDANCE (Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia (nice.org.uk))*
3. *SMC ADVICE (inclisiran-leqvio-final-july-2021-amended-050821-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk))*
4. *ESC/EAS 2019 GUIDELINES For the Management of Dyslipidaemias (https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353?login=false)*
5. *IQWIG (A21-13 - Inclisiran - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))*
6. *DECIZIE G-BA (Beschluss (g-ba.de))*
7. *RCP PRALUENT (Praluent, INN-alirocumab (europa.eu))*
8. *RCP REPATHA (Repatha, INN-evolocumab (europa.eu))*

Raport finalizat in data de: 24.11.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu