

SOUHRN K 2.HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS231417/2021, datum: 19. 5. 2022

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek LEQVIO (obsahující léčivou látku inklisiran) je určený jako přídavek k dietě k léčbě dospělých pacientů s dyslipidemií. Konkrétně se jedná o pacienty s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, kteří již prodělali kardiovaskulární onemocnění a jsou proto ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku („sekundární prevence“). A dále o pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění („primární prevence“). Tyto stavy jsou charakterizované zvýšenými hladinami LDL-cholesterolu (LDL-C) v důsledku vrozené metabolické poruchy nebo sekundárně v důsledku jiného onemocnění (např. diabetes). Vysoké hladiny LDL-C jsou nejdůležitějším rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění (infarkt myokardu, Ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda atd.)

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek (dále jen „LP“) LEQVIO představuje přidanou hodnotu v plném rozsahu schválené registrace u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (dále jen „HeFH“) v primární i sekundární prevenci a dále v sekundární prevenci u pacientů s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (dále jen „ASKVO“). S ohledem na žádost žadatele (farmaceutická společnost) se jedná konkrétně o pacienty v primární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky, dále o pacienty v sekundární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky a o pacienty s ASKVO s hladinou LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky. Přípravek má potenciál dosáhnout snížení hladiny LDL-C a u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním snížit počet kardiovaskulárních příhod, zejména infarktů myokardu a cévní mozkové příhody.

Ústav na základě odborného hodnocení došel k závěru, že inklisiran může mít v klinické praxi u populace pacientů s HeFH v primární i sekundární prevenci a u pacientů s ASKVO obdobné postavení jako již hrazené LP REPATHA (evolokumab) a PRALUENT (alirokumab), protože v obdobné míře snižuje hladiny LDL-C. Výhodou přípravku LEQVIO je aplikace nižšího počtu injekcí oproti přípravkům REPATHA a PRALUENT. Na základě odborného hodnocení Ústav vyvodil signifikantně vyšší účinnost LP LEQVIO oproti kombinaci statin + ezetimib.

V terapii hypercholesterolemie u pacientů v primární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l a v sekundární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky je LP LEQVIO při zohlednění cenových ujednání na komparátory ve výši Ústavu známé z úřední činnosti nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba LP REPATHA a LP PRALUENT. Proto Ústav LP LEQVIO nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu u této populace.

V terapii hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u pacientů s ASKVO s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky je LP LEQVIO při zohlednění cenových ujednání na

komparátory ve výši Ústavu známé z úřední činnosti nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba LP REPATHA a LP PRALUENT. Proto Ústav LP LEQVIO nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu u této populace.

V terapii hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u pacientů s ASKVO s hladinou LDL-C 1,8 – 2,5 mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky předložené analýzy neprokázaly, že vyšší náklady LP LEQVIO ve srovnání se standardní terapií statin + ezetimib jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav LP LEQVIO nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu.

Zařazení LP LEQVIO do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav proto z důvodu neprokázané nákladové efektivity vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu nepřiznat.

Na základě jakých podkladů Ústav uvedené stanovisko vydává

Ústav posoudil klinické i ekonomické aspekty zařazení LP LEQVIO do systému úhrad. Zohlednil odborné podklady z klinických studií, které předložila farmaceutická společnost uvádějící přípravek na český trh. Dále vzal Ústav v potaz aktuální zahraniční i české doporučené postupy k terapii dyslipidemií.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku LEQVIO bude v další fázi správného řízení v indikaci terapie hypercholesterolemie u populace pacientů v primární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l a v indikaci terapie hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u populace pacientů v sekundární prevenci s HeFH a v sekundární prevenci ASKVO s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l, přiznána úhrada, pokud ve správním řízení dojde k dohodě účastníků na snížení nákladů na přípravek. Je nezbytné, aby ve správním řízení byly předloženy smlouvy o limitaci nákladů uzavřeny mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami. Pokud k tomuto nedojde, léčivý přípravek nebude z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro tyto indikace standardně hrazen.

Léčivému přípravku LEQVIO nebude v další fázi správného řízení v indikaci terapie hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u pacientů s ASKVO s hladinou LDL-C 1,8 - 2,5 mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky, přiznána úhrada a léčivý přípravek nebude z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro tuto indikaci standardně hrazen, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Správné řízení

Spisová značka: SUKLS231417/2021

Léčivý přípravek a žadatel

Žadatel: Novartis Europharm Limited
Zástupce: Novartis s.r.o.

Léčivá látka a cesta podání: inklisiran, subkutánní injekce

ATC: C10AX16

Léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0250255	LEQVIO	284MG INJ SOL 1X1,5ML I

Držitel rozhodnutí o registraci / výrobce / dovozce: Novartis Europharm Limited

Posuzovaná indikace

Léčba dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením:

- v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo
- samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován.

Stanovisko k žádosti

Předložené klinické podklady prokázaly, že LP LEQVIO signifikantně významně snižuje hladiny LDL-C u populací pacientů, kteří jsou cílovou populací dle žadatelem navrhovaných podmínek úhrady. Jedná se o pacienty v primární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky, dále o pacienty v sekundární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky a o pacienty v sekundární prevenci s ASKVO s hladinou LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky.

Předložené klinické podklady naznačují obdobnou účinnost LP LEQVIO ve srovnání s LP REPATHA a LP PRALUENT v parametru ovlivnění hladin LDL-C u těchto populací pacientů a vyšší účinnost ve srovnání s kombinací statin + ezetimib.

Analýza nákladové efektivity LP LEQVIO v indikaci terapie hypercholesterolemie u populace pacientů v primární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l a v indikaci terapie hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u populace pacientů v sekundární prevenci HeFH a v sekundární prevenci ASKVO s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky ve srovnání s alirokumabem ukazuje, že hodnocená intervence je spojená s úsporou nákladů o 23 982 Kč ve 3letém časovém horizontu.

Analýza nákladové efektivity LP LEQVIO v indikaci terapie hypercholesterolemie u populace pacientů v primární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l a v indikaci terapie hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u populace pacientů v sekundární prevenci HeFH a v sekundární prevenci ASKVO s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky ve srovnání s evolukumabem ukazuje, že hodnocená intervence je spojená s úsporou nákladů o 31 567 Kč ve 3letém časovém horizontu.

Uvedené scénáře nejsou relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož náklady na oba komparátory jsou ovlivněny existencí cenového ujednání.

Ústav kalkuloval scénář, ve kterém zohlednil náklady na komparátor ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení sp. zn. SUKLS85942/2019 a ze správního řízení sp. zn. SUKLS29290/2019. Tento scénář ukazuje, že hodnocená intervence je ve srovnání s oběma komparátory nákladnější.

Na základě výše uvedeného LP LEQVIO nelze v indikaci terapie hypercholesterolemie u populace pacientů v primární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l a v indikaci terapie hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u populace pacientů v sekundární prevenci HeFH a v sekundární prevenci ASKVO s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky považovat za nákladově efektivní intervenci.

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity v indikaci terapie hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie pro populaci v sekundární prevenci ASKVO s hladinou LDL-C 1,8 - 2,5 mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky nesplňuje minimální požadavky na kvalitu, neboť Ústavu dosud nebyly předloženy relevantní metodicky správné scénáře a nákladovou efektivitu tak nelze s akceptovatelnou mírou nejistoty vyhodnotit. Na základě výše uvedeného LP LEQVIO nelze v indikaci terapie hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u populace pacientů v sekundární prevenci ASKVO s hladinou LDL-C 1,8 - 2,5 mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky považovat za nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet LP LEQVIO v indikaci terapie hypercholesterolemie u populace pacientů v primární prevenci HeFH s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky a v indikaci terapie hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie u populace v sekundární prevenci HeFH a ASKVO s hladinou LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l navzdory maximálně tolerované terapii hypolipidemiky odhaduje 493 až 14 656 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 84 až 1 953 milionů Kč (= cca 1,95 mld. Kč) v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet Ústav považuje za akceptovatelný.

Ústavu nebyly předloženy smlouvy uzavřené mezi držiteli rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami zajišťující limitaci nákladů.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP nebo PZLÚ

Léčivý přípravek byl zařazený do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem inkliširanu.

K léčivému přípravku nebyla identifikována srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Maximální cena

Maximální cena není stanovena.

Pokud však bude dosaženo dohody účastníků na snížení nákladů, může být stanovena následovně:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Maximální cena výrobce / balení (Kč)	Maximální cena pro konečného spotřebitele / balení (Kč)
0250255	LEQVIO	284MG INJ SOL 1X1,5ML I	51 711,65	58 964,27

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

1,5562 mg/den

Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění není stanovena.

Pokud však bude dosaženo dohody účastníků na snížení nákladů, může být stanovena následovně:

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny LP LEQVIO 284MG INJ SOL 1X1,5ML v EU zjištěné na Kypru.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku/PZLÚ	Doplněk názvu	Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)	Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)	Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)
0250255	LEQVIO	284MG INJ SOL 1X1,5ML I	50 449,43	50 449,33	57 547,95

Podmínky úhrady

Úhrada nepřiznána.

Pokud však bude dosaženo dohody účastníků na snížení nákladů, mohou být podmínky úhrady stanoveny následovně:

S

P: Inkliširan je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolémií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním,

u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolémie bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie inklisiranem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci při druhé aplikaci (tedy přibližně 90 dní od zahájení léčby).

Úhrada inklisiranu je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce inklisiranu 284 mg jako počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců.