

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Leqvio 284 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő **új, létesítésre javasolt indikációs ponton**:

„Az inklizirán olyan betegek számára javallt szekunder prevencióként, akik kórelőzményében akut koronária szindróma (STEMI, non-STEMI, instabil angina), coronaria revaszkularizáció (coronaria bypass vagy coronaria intervenció), ischaemias stroke, perifériás artériás revaszkularizáció (sebészi, vagy endovaszkuláris), vagy vaszkuláris okból bekövetkezett amputáció szerepel és LDL-C szintje meghaladja a 1,8 mmol/L szintet 3 havi maximálisan tolerált dózisú sztatín kezelés és 1 havi ezetimibe-kezelés ellenére:

- *egy sztatinnal vagy sztatinnal és egyéb lipidszintcsökkentő terápiákkal kombinálva*
- *bizonyítható sztatín intolerancia (CK emelkedés, egyértelműen sztatín terápiára visszavezethető szignifikáns májfunkció eltérés) vagy sztatín ellenjavallattal esetén önmagában vagy egyéb lipidszintcsökkentő terápiákkal kombinálva.*”

A készítmény hatóanyaga a C10AX16 ATC-kódú **inklizirán**, mely jelenleg nem támogatott.

A Leqvio 284 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„A Leqvio primer hypercholesterinaemiában (heterozigóta familiáris és nem familiáris) vagy kevert dyslipidaemiában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, a diéta kiegészítéseként:

- *egy sztatinnal vagy sztatinnal és egyéb lipidszintcsökkentő terápiákkal kombinálva olyan betegeknél, akiknél a sztatín maximálisan tolerálható dózisával nem lehet elérni az LDL-koleszterin célértéket, illetve*
- *önmagában vagy egyéb lipidszintcsökkentő terápiákkal kombinálva olyan betegeknél, akik nem tolerálják a sztatínokat, vagy akiknél a sztatínok ellenjavalltak.*”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
olyan betegek, akik LDL-C szintje > 1,8 mmol/L sztatín + ezetimib kezelés ellenére ÉS korábban kardiovaszkuláris eseményt* szenvedtek el	inklízirán (+/- sztatín és/vagy +/- egyéb lipidszökkentő terápia háttérterápia mellett)	placebo (+/- sztatín és/vagy +/- egyéb lipidszökkentő terápia háttérterápia mellett)	LDL-C szint csökkenése **

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján, * akut koronária szindróma (STEMI, non-STEMI, instabil angina), coronaria revaszkularizáció (coronaria bypass vagy coronaria intervenció), ischaemias stroke, perifériás artériás revaszkularizáció (sebészi, vagy endovaszkuláris), vagy vaszkuláris okból bekövetkezett amputáció szerepel, **a pivotális klinikai vizsgálatok elsődleges végpontja

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A koleszterinszint csökkentését célzó gyógyszeres terápia lépcsőzetes felépítésű. Elsőként sztatínok alkalmazandók, majd maximális dózisú sztatinterápia sikertelensége esetén egyéb lipidszintcsökkentő terápiák (pl. ezetimib) alkalmazandók az alapterápia kiegészítéseként, illetve sztatín-intolerancia esetén ezetimib alkalmazható önmagában.

Az elmúlt néhány év során került sor új hatásmechanizmusú szerek, mint a PCSK9-re ható alirokumab vagy evolokumab, illetve a jelen kérelem tárgyát képező interferáló ribonukleinsav, az inklízirán hatóanyagok engedélyezésére.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a sztatínok és egyéb lipidszintcsökkentő terápiák (pl. ezetimib) támogatottak.

A sztatínok jelenleg normatív, az ezetimib-tartalmú készítmények pedig indikációhoz kötött, emelt (90%) támogatással érhetők el Magyarországon.

A PCSK9-gátló alirokumab és evolokumab támogatási kérelme elbírálás alatt áll, a kérelmezett inklízirán nem támogatott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az inklízirán + magas dózisú sztatín (SOC) és ezetimib kombinációs kezelést a standard ellátás részét képező magas dózisú sztatín és ezetimib kombinációs kezeléshez hasonlította.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az inkilizán az LDL-C szintet csökkenti.

Az inkilizán hatásosságát három, fázis 3 vizsgálatban értékelték atheroscleroticus szív- és érrendszeri betegségben (ASCVD) szenvedő, ASCVD-vel egyenértékű kockázatnak kitett és/vagy familiáris hypercholesterinaemiában (FH) szenvedő betegeknél. A vizsgálatokban részt vevő betegek több mint 94%-a sztatinokat vagy a vérzsírszint csökkentésére szolgáló egyéb gyógyszereket is kapott.

A vizsgálatok főbb jellemzőit a 2. táblázat, az elsődleges végpontok eredményeit a 3. táblázat mutatja. 510 nap (kb. 15 hónap) elteltével az eredmények minden vizsgálatban hasonlóak voltak, és összességében az LDL-koleszterin szintje a placebóval összehasonlítva több mint 50%-kal csökkent az inkilizánnal kezelt betegeknél.

2. táblázat: Az inkilizán fázis 3 klinikai vizsgálatainak jellemzői

Vizsgálat neve	Populáció	Vizsgálati elrendezés	Beavatkozás	Komparátor	Elsődleges végpont
ORION-10	ASCVD beteg n=1561	multicentrikus, kettősvak, randomizált	inkilizán (+/- sztatin és/vagy +/- egyéb lipidszint-csökkentő háttérterápia)	placebo (+/- sztatin és/vagy +/- egyéb lipidszint-csökkentő háttérterápia)	összetett végpont: az LDL-C-szint százalékos változása a kiindulástól az 510. napig placebóval összehasonlítva, valamint az LDL-C-szint eltelt idő szerint korrigált százalékos változása a kiinduláshoz képest a 90. nap és az 540. nap között
ORION-11	ASCVD vagy ASCVD-vel egyenértékű kockázatnak kitett beteg n=1617				
ORION-9	heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás beteg n=482				

ASCVD: atheroscleroticus szív- és érrendszeri betegség

Forrás: Leqvio alkalmazási előírás

Másodlagos végpontként a következőket vizsgálták: az LDL-C-szint abszolút változása a kiindulástól az 510. napig, az LDL-C-szint eltelt idő szerint korrigált százalékos változása a kiinduláshoz képest a 90. nap és az 540. nap között, valamint a PCSK9, az összkoleszterinszint, az Apo-B és a non-HDL-C koleszterin százalékos változása a kiindulástól az 510. napig. További másodlagos végpontok voltak az inkilizánra adott egyéni válasz, valamint azon betegek százalékos aránya, akik elérték az ASCVD náluk fennálló

kockázatának megfelelő általános lipidcélértéket. Ezen végpontok tekintetében mindhárom vizsgálatban (legalább számszerűleg) kedvezőbb eredmények voltak megfigyelhetők az inklizirán karon a placebohoz viszonyítva.

3. táblázat: Az inklizirán fázis 3 klinikai vizsgálatának eredményei

Vizsgálat neve	Elsődleges végpont	
	az LDL-C-szint százalékos változása a kiindulástól az 510. napig placeboval összehasonlítva	az LDL-C-szint eltelt idő szerint korrigált százalékos változása a kiinduláshoz képest a 90. nap és az 540. nap között
ORION-10	52%-os csökkenés (95%-os CI: -56%, -49%; p<0,0001)	54%-os csökkenés (95%-os CI: -56%, -51%; p<0,0001)
ORION-11	50%-os csökkenés (95%-os CI: -53%, -47%; p<0,0001)	49%-os csökkenés (95%-os CI: -52%, -48%; p<0,0001)
ORION-9	48%-os csökkenés (95%-os CI: -54%, -42%; p<0,0001)	44%-os csökkenés (95%-os CI: -48%, -40%; p<0,0001)

Forrás: Leqvio alkalmazási előírás

A fázis 3 vizsgálatok összevont elemzésben az inklizirán már a 90. napon 50% és 55% közötti mértékben csökkentette az LDL-C-szintet, és ez a hatás fennmaradt a hosszú távú kezelés során. Az LDL-C szintjének maximális csökkenését a 150. napon, egy második alkalmazást követően érték el. A vizsgálatok az LDL-koleszterin szintjének jelentős csökkenését mutatták ki az inkliziránnal kezelt betegeknek, amely túlmutat a sztatinokkal vagy egyéb lipidcsökkentő gyógyszerekkel elért csökkenésen. Nincs még közvetlen bizonyíték arra, hogy az inklizirán csökkenti a szívroham vagy a stroke kockázatát, de az LDL-koleszterin szintjének csökkenése összefügg az ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegségek csökkenésével. Az inklizirán mellékhatásai kezelhetők.

4.2. Relatív hatásosság

Az inklizirán placebohoz viszonyított hatásosságát a 4.1. fejezetben bemutatott eredmények jellemzik. Nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat egyéb, aktív hatóanyagokkal (pl. PCSK9-gátló szerekkel) szemben történő összevetésre.

Az egészség-gazdaságtani elemzés részeként benyújtott modellben az alábbi vizsgálatok eredményeit kerültek felhasználásra:

- LDL-C szintben elérhető csökkenés mértéke: ORION klinikai vizsgálat összesített eredménye.
- LDL-C szint és a CV események közötti kockázat: Cholesterol Treatment Trialists által végzett metaanalízis és Collins et al. közleménye.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az inkliziránt 2020-ban engedélyezte az EMA; FDA engedéllyel nem rendelkezik.

Az ESC 2019-ben megjelent irányelvében a fejlesztés alatt álló szerek között említik az inkliziránt, konkrét ajánlást nem szerepel az inklizirán alkalmazására vonatkozóan. Szakértői

vélemények és összefoglalók ígéretes szerként említik a lipidszint kezelésében az inkiliziránt és a további vizsgálatok szükségességére hívják fel a figyelmet.

Kiegészítésként megjegyzendő, hogy a PCSK9-inhibitorok (alirokumab, evolokumab) szekunder prevencióban való alkalmazását az irányelvek ajánlják.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek kezelésében szekunder prevencióként alkalmazandó inkilizirán-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta a placebóval szemben. Mindkét karon sztatín+ezetimib háttérterápia alkalmazására került sor.

A Kérelmező az elemzésbe alapesetben azon betegeket vonta be a szekunder prevenció során, akik anamnézisében ateroszklerotikus kardiovaszkuláris megbetegedést (ASCVD) regisztráltak, és akik a maximálisan tolerálható sztatín dózis mellett sem érték el a kívánt célértéket, valamint akik esetén az LDL-C szint minimum 1,8 mmol/L volt.

A benyújtott modell az elemzésben bemutatott ASCVD populáció esetén egyedi értékekkel számol és az egyes alcsoportra számított ICER értékeket az előre meghatározott betegséggyakorisággal súlyozza. Ezen gyakoriság forrása a TA393-as NICE beadvány, amely során az alirokumab költség-hatékonyságát vizsgálták.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben 30 éves időtávon végezte az elemzést. A modell ciklushossza 1 év. A modell fél-ciklus korrekciót alkalmaz. Az egy éven túli költségeket és hasznokat a Kérelmező 3,7%-os rátával diszkontálta. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az ASCVD alcsoportra vonatkozó hatásossági adatokat, vagyis az LDL-C szintben elérhető csökkenés mértékét az ORION klinikai vizsgálatból származtatta, míg a CV események alapkockázatára vonatkozó adatait a Clinical Practice Research Datalink (CPRD) elemzésre alapozta.

Az LDL-C szint és a CV események közötti kockázatokat a Cholesterol Treatment Trialists (CTT) által végzett metaanalízis alapján határozta meg, továbbá Collins et. al. (2016) vizsgálata alapján az idő függvényében is korrigálta a kockázatokat.

A Kérelmező a nem CV halálozás esetében a Központi Statisztikai Hivatal adatait használta fel az adaptáció során. Ugyanakkor a CV halálozás kockázata esetén nem állt rendelkezésre megfelelő bontásban hazai adat, így ebben a CPRD adatbázis adatait használta fel.

A Kérelmező által felhasznált hasznossági súlyok magyar adatok hiányában Ara, Brazier (2010) megközelítése alapján lettek meghatározva, a kor, a nem és a CV események bekövetkezésének függvényében.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, a CV események költségét, valamint az alapterápia költségeit. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált 30 éves időtávon az inklizirán-terápia 0,66 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a placebohoz képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY. A modell alapján az időtáv csökkentésével az ICER érték emelkedik, 20 éves időtávon XXX Ft/QALY, míg 10 éves időtávon XXX Ft/QALY értéket vesz fel.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az inklizirán-terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az alacsonyabb LDL-C szint következtében elkerült CV eseményeknek tulajdonítható, a várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége, ugyanakkor megtakarítások várhatóak a CV események elkerült költségeiből.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy az inklizirán-terápia hazai körülmények közötti költséghatékonyságának igazolásához az alapeseti elemzés alapján, minden más paramétert változtatlanul hagyva a termelői ár hozzávetőlegesen 45%-os csökkentése lehet szükséges.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a kezelésbe bevonható betegek számát NEAK adatelemzés és hazai szakirodalmi adatok felhasználása alapján becsülte.

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 27 000 – 40 000 fő közé tehető. Ezek azok a betegek, akik átestek már valamely kardiovaszkuláris eseményen, jelenleg sztatín és ezetimibe kombinációs kezelésben részesülnek, és ezen kezelés ellenére sem sikerül elérni az irányelvekben lefektetett 1,8 mmol/L LDL-C célértéket.

A Kérelmező a betegszámbecslés tekintetében figyelembe vette a jelenleg egyedi méltányosságban támogatott evolokumab és alirokumab kezelésben részesült betegek számát is. Ez alapján a bevonható betegek számát 1 500 – 2 500 – 3 800 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az inklizirán-terápia alkalmazási előírás alapján javasolt dózisa 284 mg inklizirán egyszeri subcutan injekcióban beadva: kiinduláskor, majd 3 hónap elteltével megismételve, a továbbiakban pedig 6 havonta.

Az inklizirán termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft, így az éves finanszírozási költség az első évben XXX Ft egy beteg esetén, míg a további években XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező az inklizirán-kezelés befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva folyamatos betegbevonást feltételezve a kérelmezett terápia éves bruttó és nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a kérelmezett készítmény add-on jellegéből adódóan a bruttó költségvetési hatás megegyezik a nettó költségvetési hatással.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A C10AX ATC csoport esetén a 32/2004. ESZCSM rendelet 1. számú melléklete alapján jelenleg nem adható kiemelt támogatás.

Az inklizirán szív- és érrendszeri morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatását még nem állapították meg.

A kérelmezett populáció az ORION-9, 10, és 11 vizsgálatokba bevont betegekhez képest némi eltérést mutat:

- a kérelmezett indikáció szekunder prevencióra vonatkozik. Az ORION-9 vizsgálatba primer prevencióként is részesülhettek inklizirán kezelésben a primer hypercholesterinaemiában (heterozigóta familiáris és nem familiáris) szenvedő betegek. Így az ORION-9 vizsgálat eredményeire alapozott többlet-egészségnyereség mértékének értelmezésekor szükséges figyelembe venni azt, hogy abban olyan betegek eredményei is szerepelnek, akik primer prevencióként részesültek inklizirán kezelésben.
- a kérelmezett indikációban a korábbi gyógyszeres kezelés tekintetében a következő előírás szerepel: „3 havi maximálisan tolerált dózisú sztatín kezelés és 1 havi ezetimibe-kezelés”. Az ORION-10 és 11 klinikai vizsgálatok esetén nem volt feltétel a megelőző ezetimib kezelés. Így az eredmények feltételezhetően főleg a másod vonalas kezelésként alkalmazott inklizirán hatásosságát tükrözik, míg a kérelmezett indikáció a sztatín+ezetimib kezelést követő harmadvonalas inklizirán kezelésre vonatkozik. Az eltérő betegpopuláció mind a kezelésbe vonható betegek számára, mind az inklizirán eredményezte többlet-egészségnyereség mértékére hatással bír.

Az inklizirán hatásosságát és biztonságosságát jelenleg is vizsgálják az ORION klinikai vizsgálati programban, pl. különleges betegcsoportok esetében (veseelégtelenség,

cukorbetegség), valamint egyéb összevetésekben, mint pl. az ORION-3 nyílt, nem randomizált, fázis 2 vizsgálatban, mely az inklizirán és az evolokumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlítja össze. Továbbá az ORION-4 vizsgálatban, mely egy nagy betegszámú fázis 3, kardiovaszkuláris végpontokat elemző vizsgálat, mely a major kardiovaszkuláris eseményeket legalább 6 éven át értékeli.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály hangsúlyozza, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló ORION klinikai vizsgálatban a beválasztási kritériumok között nem szerepel a kérelmezett indikációs pontban meghatározott előzetes sztatín+ezetimib terápia.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá, hogy a Kérelmező által benyújtott modell a végső ICER érték kalkulálása során a TA393-as NICE beadvány alapján előre meghatározott betegséggyakorisággal súlyozza az egyes alcsoportokra számított ICER értékeket. A modell ugyanakkor lehetőséget ad a secondary prevention HeFH csoport eredményeinek bemutatására is, mely a kérelmezett indikáció okán szintén relevanciával bírhat.

Az inklizirán-terápia a Kérelmező által benyújtott modell alapján valamennyi betegcsoport esetén magasabb QALY érték mellett generál többletköltséget. A releváns alpopulációk tekintetében kalkulált költséghatékonysági ráták XXX – XXX Ft/QALY értéket vesznek fel, tehát valamennyi esetben a költséghatékonysági küszöbérték felett helyezkednek el és nem térnek el jelentősen az alapesetben kalkulált értéktől.

8. Nemzetközi kitekintés

A 2021-03-31-i lekérdezés alapján az ICER-Review értékelése alapján a szavazatok egyöntetűen a standard kezeléshez viszonyított igazolt hozzáadott egészségnyereség mellett szóltak.

Folyamatban lévő értékelés azonosítható a NICE (várható publikálás 2021. július), G-BA (várható publikálás 2021. május), az SMC, CADTH, NCPE szervezetek esetében.

A HAS nem értékelte az inkliziránt.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján az inklizirán alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható az LDL-C végpont tekintetében az önmagában alkalmazott (támogatott) standard kezeléshez viszonyítva. Nem világos ugyanakkor a többlet-egészségnyereség mértéke a morbiditási és mortalitási mutatók esetében.

A megjelölt indikációban kielégítetlen terápiás szükséglet áll fenn.

A benyújtott elemzés alapján a standard kezelés komparátorral szemben a technológia nem költséghatékony.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: nem állnak rendelkezésre adatok a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatásról.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok, pl. az ORION-4 vizsgálat kardiovaszkuláris végpontokon mért eredményeinek megjelenésekor, ill. a legfrissebb evidenciák felhasználásával.