

Rekomendacja nr 22/2022

z dnia 16 marca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Leqvio (inklisiran) w ramach programu lekowego: B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Leqvio, inclisiranum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg/1,5 ml, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN 07613421047276

w programie lekowym „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie **pod warunkiem** [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Leqvio (inclisiranum; INK) z wybranymi komparatorami: Praluent (alirocumab; ALI) i Repatha (ewolokumab; EVO). Wnioskodawca dokonał zatem porównania pośredniego na podstawie dostępnych badań RCT (ORION-9, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY LONG TERM, RUTHERFORD-2, ORION-1, ORION-10, ORION-11, ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY OUTCOMES oraz FOURIER).

Podsumowując, w populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) wyniki porównania pośredniego INK vs. EVO wskazują na istotną statystycznie przewagę EVO dla obu ocenianych punktów końcowych, tj. procentowej zmiany wartości Cholesterolu LDL (LDL-C) [MD/WMD=8,80 (95% CI: 1,39; 16,21)] i bezwzględnej zmiany wartości LDL-C [MD/WMD=21,20 (95% CI: 9,44; 32,96)]. W porównaniu pośrednim INK vs. ALI dla ww. populacji wykazano brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

W populacji pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD) wyniki porównania pośredniego INK vs. EVO dla dwóch punktów końcowych, czyli procentowej i bezwzględnej zmiany wartości LDL-C, wskazują tylko w przypadku uwzględnienia w analizie wyników badania ORION-1 na istotną statystycznie przewagę EVO dla procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [MD/WMD=4,41 (95% CI: 0,05; 8,77)]. W pozostałych przypadkach różnice nie były istotne statystycznie. Porównanie pośrednie INK vs. ALI dla ww. populacji również nie wykazało istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

W związku z wysoką heterogenicznością badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego dla profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych, a jedynie przedstawiono zestawienie numerycznych wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Na niepewność wnioskowania w obszarze oceny klinicznej w szczególności wpływa również fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane technologie lekowej i badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii medycznej.

Ponadto warto podkreślić, że dotychczas nie potwierdzono wpływu INK na śmiertelność sercowo-naczyniową i całkowitą.

Pod uwagę wzięto oszacowania wnioskodawcy przedstawione w analizie ekonomicznej z których wynika, że w przypadku populacji pacjentów HeFH

. W przypadku populacji pacjentów ASCVD

W zakresie analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowania własne Agencji uwzględniające dane NFZ sprawozdawane w 2021 dla PL B.101.

Należy mieć na uwadze fakt, że ww. ograniczenia analizy klinicznej przekładają się także na niepewność wnioskowania w analizie ekonomicznej. Ze względu na te niepewności zaproponowane warunki instrumentu dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczające i ewentualna refundacja powinna wiązać się z pogłębieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Leqvio (inklisiran) spowoduje

. W tym zakresie również przeprowadzono oszacowania własne Agencji

Niepewność wnioskowania wynika w głównej mierze z braku innych źródeł danych populacyjnych oraz danych dotyczących efektywności praktycznej inklisiranu.

Odnaleziono cztery rekomendacje refundacyjne. W trzech z nich wskazuje się rekomendowane warunki objęcia refundacją, które są zbliżone do PL B101.

Mając na uwadze powyższe, z powodu braku przewagi wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz z powodu ograniczeń przeprowadzonych analiz, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, jedynie w przypadku [REDACTED]

Jednocześnie zgodnie z opinią Rady Przejrzystości pozostawiam do rozważenia umieszczenie leku Leqvio (inklisiran) we wspólnej grupie limitowej z inhibitorami PCSK9.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Leqvio, inclisiranum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg/1,5 ml, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN 07613421047276, proponowana cena zbytu netto wynosi: [REDACTED];

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. [REDACTED]

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0 - czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenie LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl).

Można wyróżnić następujące rodzaje hiperlipidemii:

- pierwotna – będąca wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
 - rodzinna (monogenowa) [ang. familial hypercholesterolemia, FH] – dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, wywołana mutacjami w genie kodującym receptor LDL. Nie leczona prowadzi najczęściej do przedwczesnej choroby wieńcowej (CAD) - u kobiet przed 60 r.ż, u mężczyzn przed 55 r.ż - co oznacza nawet 10-krotny wzrost ryzyka CAD. Wyróżniamy postać: homozygotyczną (nieaktywny receptor LDL); heterozygotyczną (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna);
 - wielogenowa – postać występująca najczęściej. Jest uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol);
- wtórna – do głównych przyczyn podwyższonego poziomu stężenia LDL-C w osoczu należą: inne choroby (m. in. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby z cholestazą),

stosowanie określonych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych β -blokerów), zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny.

Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi (np. hipercholesterolemią rodzinną) należą do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast osoby z przebyłym zawałem serca, po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowaniu tętnic wieńcowych) bądź innym zabiegu rewaskularyzacji tętniczej należą do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Z danych epidemiologicznych wynika, że FH w postaci heterozygotycznej (HeFH) jest stosunkowo częstym schorzeniem. Z najnowszej metaanalizy w której uwzględniono ponad 11 mln pacjentów wynika, że częstość dla światowej populacji to 1:313, ale już w populacji z chorobą niedokrwienną serca częstość jest 10-krotnie wyższa (1:31), z przedwczesną chorobą niedokrwienną serca 20-krotnie (1:15), zaś w populacji z ciężką hipercholesterolemią 23-krotnie wyższa (1:14). Liczba osób na świecie dotkniętych FH jest szacowana na 14–34 mln, przy czym tylko niewielka część z nich jest zdiagnozowana i leczona. W populacji polskiej częstość występowania HeFH jest relatywnie to: 1 przypadek na 250 dorosłych osób w populacji lub częściej (nawet 120-140 tys. dorosłych Polaków).

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Leqvio (inklisiran) wskazał leki Praluent (alirocumab) i Repatha (ewolokumab), które są refundowane w ramach programu lekowego B. 101 Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inkalisiraniem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”. Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. small interfering ribonucleic acid, siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójantenową N-acetylogalaktozaminą (ang. N-acetylgalactosamine, GalNAc), co ma ułatwić jego wychwyt przez hepatocyty. W hepatocytach inkalisiran wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteiny subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwyt LDL-C i zmniejsza stężenia LDL-C w krążeniu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Leqvio (inklisiran) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Wskazanie refundacyjne leku Leqvio wnioskowane w ramach programu lekowego B.101 jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym tego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię medyczną (inklisiran, INK) z przyjętymi komparatorami (alirokumab; ALI i ewolokumab; EVO) przeprowadzono porównanie pośrednie z uwzględnieniem standardowej terapii jako wspólnego komparatora.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla subpopulacji pacjentów z:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH), włączono badania:

dotyczące wnioskowanej interwencji

- ORION-9 – wieloośrodkowe (46 ośrodków w 8 krajach), prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy porównujące stosowanie Inkalisiranu (INK) vs. Placebo (PLC). Liczba pacjentów ogółem N=482 (INK n=242; PLC n=240), wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=56 lat). Okres obserwacji 540 dni (ok. 77 tygodni);

dotyczące przyjętych komparatorów

- RUTHERFORD-2 – wieloośrodkowe (43 ośrodków), prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy porównujące stosowanie Ewolokumabu (EVO) vs. Placebo (PLC). Liczba pacjentów w grupie interwencji n=111, a w grupie komparatora n=55. Wiek pacjentów od ≥ 18 do ≤ 80 lat (mediana=51-53 lata). Okres obserwacji 12 tygodni.
- 4 badania wieloośrodkowe, prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, III fazy porównujące stosowanie Alirokumabu (ALI) vs. Placebo (PLC):
 - ODYSSEY FH I – 89 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=323, a w grupie komparatora n=163. Wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=52 lata). Okres obserwacji 78 tygodni;
 - ODYSSEY FH II - 26 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=167, a w grupie komparatora n=82. Wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=53 lata). Okres obserwacji 78 tygodni;
 - ODYSSEY HIGH FH - 38 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=72, a w grupie komparatora n=35. Wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=50-52 lat). Okres obserwacji 86 tygodni;
 - ODYSSEY LONG TERM - 320 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=1553, a w grupie komparatora n=788. Wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=60 lat). Okres obserwacji 86 tygodni.

- wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, włączono badania:

dotyczące wnioskowanej interwencji

- ORION-1 – wieloośrodkowe (54 ośrodki), prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione badanie II fazy, porównujące stosowanie Inkalisiranu (INK) vs. Placebo (PLC). Liczba pacjentów ogółem N=123 (INK n=61; PLC n=62), wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=63 lata). Okres obserwacji 360 dni. Do analizy zdecydowano się włączyć wyłącznie wyniki dla grupy 2

dawkę i wyłącznie ocenę w 180. dniu analizy, gdyż zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego po tym okresie powinna nastąpić kolejna dawka leczenia;

- ORION-10 – wieloośrodkowe (ok. 175 ośrodków), prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, porównujące stosowanie Inklisiran (INK) vs. Placebo (PLC). Liczba pacjentów ogółem N=1561 (INK n=781; PLC n=780), wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=66 lat). Okres obserwacji 540 dni.;
- ORION-11 – wieloośrodkowe (ok. 175 ośrodków), prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy, porównujące stosowanie Inklisiran (INK) vs. Placebo (PLC). Liczba pacjentów ogółem N=1617 (INK n=810; PLC n=807), wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=65 lat). Okres obserwacji 540 dni.;

dotyczące przyjętych komparatorów

- FOURIER – wieloośrodkowe (ok. 1242 ośrodków), prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy, porównujące stosowanie Ewolokumab (EVO) vs. Placebo (PLC). Liczba pacjentów w grupie interwencji n=13 784, a w grupie komparatora n=13 780. Wiek pacjentów od ≥ 40 do ≤ 85 lat (mediana=62 lata). Okres obserwacji 26 miesięcy;
- 5 badań wieloośrodkowych, prospektywnych randomizowanych, podwójnie zaślepionych, III fazy porównujących stosowanie Alirokumab (ALI) vs. Placebo (PLC):
 - ODYSSEY CHOICE I – 83 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=78, a w grupie komparatora n=157. Wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=61 lat). Okres obserwacji 24 tygodnie;
 - ODYSSEY COMBO I – 76 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=209, a w grupie komparatora n=107. Wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=53 lata). Okres obserwacji 60 tygodni;
 - ODYSSEY KT – 27 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=97, a w grupie komparatora n=102. Wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=63 lata). Okres obserwacji 32 tygodnie;
 - ODYSSEY LONG TERM – 320 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=1553, a w grupie komparatora n=788. Wiek pacjentów ≥ 18 lat (mediana=60 lat). Okres obserwacji 86 tygodni. Z tego badania uwzględniono wyniki dla subpopulacji pacjentów z ASCVD;
 - ODYSSEY OUTCOMES – 1 315 ośrodków. Liczba pacjentów w grupie interwencji n=9462, a w grupie komparatora n=9462. Wiek pacjentów ≤ 40 lat (mediana=58 lata). Okres obserwacji 2,8 roku.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 5 opracowań wtórnych: Brandts 2021, Talasaz 2021, Cordero 2020, Khan 2020, Du 2019, których metodologia według skali AMSTAR II, została oceniona jako niska. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration dla badania ORION-9, ORION-10 oraz ORION-11 we wszystkich analizowanych domenach określono jako niskie, dla badania ORION-1 w przypadku domeny zaślepienie oceny wyników ryzyko oceniono jako mogące nieść pewne ograniczenia natomiast dla pozostałych jako niskie.

Skuteczność

- Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Porównanie pośrednie INK vs. ALI (ORION-9, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH oraz ODYSSEY LONG TERM)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, czyli dla: procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej w 24 i 78 tyg.; bezwzględnej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej w 24 i 78 tyg.; procentowej zmiany wartości cholesterolu całkowitego (TC) w stosunku do wartości wyjściowej w 78 tyg.; procentowej zmiany wartości apolipoproteiny B (ApoB) w stosunku do wartości wyjściowej w 78 tyg.; procentowej zmiany wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej w 78 tyg. Większość uzyskanych wyników wskazuje na liczbową przewagę INK (z wyjątkiem zmiany wartości LDL-C).

Porównanie pośrednie INK vs. EVA (ORION-9, RUTHERFORD-2)

Porównanie pośrednie wykazano istotną statystycznie przewagę EVO dla obu ocenianych punktów końcowych dotyczących zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tyg.:

- procentowa MD/WMD=8,80 (95% CI: 1,39; 16,21);
- bezwzględna MD/WMD=21,20 (95% CI: 9,44; 32,96).

- Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD)

Porównanie pośrednie INK vs. ALI (ORION-1, ORION-10, ORION-11, ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM, oraz ODYSSEY OUTCOMES)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, czyli dla: procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej w 24 i 78 tyg.; bezwzględnej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tyg.; procentowej zmiany wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej; procentowej zmiany wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej; procentowej zmiany wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej; procentowej zmiany wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej.

Porównanie pośrednie INK vs. EVO (ORION-1, ORION-10, ORION-11, FOURIER)

Porównanie pośrednie przeprowadzono z i bez włączenia wyników z badania ORION-1, ze względu na heterogeniczność tego badania w stosunku do pozostałych badań, jego odmienną konstrukcję oraz wyraźne różnice pod względem uzyskanych wyników, a także fakt, że było to badanie II fazy a pozostałe fazy III. Ponadto w badaniu podawano inną dawkę INK niż zarejestrowaną, a mianowicie 300 mg.

W przypadku nieuwzględnienia tego badania porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych: bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej i procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej.

Uwzględnienie badania ORION-1 spowodowało, iż wynik dla drugiego z wymienionych punktów końcowych był na granicy istotności statystycznej na niekorzyść INK, MD/WMD=4,41 (95% CI: 0,05; 8,77).

Bezpieczeństwo

- Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Zestawienie wyników dla INK vs ALI (ORION-9, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH oraz ODYSSEY LONG TERM)

- Wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane odsetek pacjentów wynosił 76,8% w grupie INK oraz od 70,8% do 81,7% w grupach ALI, a więc wyniki były zbliżone;

- Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 7,5% pacjentów w grupie INK i od 9,0% do 18,7% w grupach ALI;
- Zdarzenia sercowo-naczyniowe w przypadku grupy INK występowały z częstością 4,1%, natomiast w grupach ALI – od 1,2/5 do 8,3%;
- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, była najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym we wszystkich analizowanych badaniach.

Zestawienie wyników dla INK vs EVO (ORION-9, RUTHERFORD-2)

- Wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane odsetek pacjentów wynosił 76,8% w grupie INK oraz 55% w grupie EVO;
- Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 7,5% pacjentów w grupie INK i 3% w grupie EVO;
- Zdarzenia sercowo-naczyniowe w przypadku grupy INK występowały z częstością 4,1%, natomiast w grupie EVO – od 2%.
- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, była najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym w obu badaniach.

Analizując wyniki należy wziąć także pod uwagę znaczne różnice w horyzoncie czasowym oceny bezpieczeństwa między badaniem ORION-9 i RUTHERFORD-2 (72 tyg. vs 12 tyg.), co mogło mieć wpływ na większą liczbę raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie INK.

- Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD)

Zestawienie wyników INK vs. ALI (ORION-10, ORION-11, ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY KT, ODYSSEY LONG TERM, oraz ODYSSEY OUTCOMES)

- Wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane odsetek pacjentów wynosił 73,5%-74,8% w grupie INK oraz od 61,8% do 82,5% w grupach ALI, a więc wyniki były zbliżone;
- Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 22% pacjentów w grupie INK i od 9,8% do 24,9% w grupach ALI.

Zestawienie wyników INK vs. EVO (ORION-10, ORION-11, FOURIER)

- Wystąpiło co najmniej jedno jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane odsetek pacjentów wynosił 73,5%-82,7% w grupie INK oraz od 77,4% w grupach EVO;
- Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 22% pacjentów w grupie INK i u 24,8% w grupach EVO.

W ww. zestawieniach odstąpiono od uwzględniania badania ORION-1 w ramach analizy bezpieczeństwa ze względu na niezgodność dawkowania z ChPL powyżej 180. dnia analizy.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL Leqvio (inklisiran, INK) jedynymi działaniami niepożądanymi związanymi z INK były działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (8,2%).

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Leqvio na stronach internetowych Europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), holenderskiej bazy Lareb, brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), europejskiej

bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports), australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leku Leqvio (inklisiran, INK).

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej związane są w szczególności z następującymi aspektami:

- brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami czyli z alirokumabem (ALI) i ewolokumabem (EVO);
- brak badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii medycznej;
- wysoka heterologiczność badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego dla profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych. W związku z tym w analizie bezpieczeństwa przedstawiono jedynie zestawienie numerycznych wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[Redacted]

[Redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Leqvio (inklisiran, INK) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost-minimisation analysis, CMA). W analizie przyjęto:

- komparator: porównanie z alirokumabem (ALI) oraz ewolokumabem (EVO) refundowanymi w ramach PL B.101;

- perspektywa: płatnika publicznego (NFZ);
- horyzont czasowy: dożywotni;
- kategorie kosztowe: koszt substancji czynnych (inklisiran, alirokumab, ewolokumab); koszt podania leczenia;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku pacjentów z:

- heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) [redacted]
- miażdżycową chorobą układu krążenia (ASCVD) [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości (DEA), która wykazała, że w przypadku pacjentów z HeFH jak i ASCVD [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Obliczenia własne Agencji

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Ograniczeniami w analizie ekonomicznej są w szczególności wszystkie ograniczenia zidentyfikowane w analizie klinicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii inklisiranu (INK) nad komparatorami alirokumabem (ALI) oraz ewolokumabem (EVO), zatem w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu technologii wnioskowanej (INK), przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi z perspektywy NFZ, dla pacjentów z:

- HeFH [redacted]
- ASCVD [redacted]

Obliczenia własne Agencji

- HeFH [redacted]
- ASCVD [redacted]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Leqvio (inklisiran, INK) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiraniem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”.

Założenia analizy:

- perspektywa: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Z uwagi na fakt, że koszty technologii wnioskowanej będą ponoszone z kategorii programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności, perspektywa wspólna została uznana za nieistotną dla wnioskowania.
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione kategorie kosztowe jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji w:

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Leqvio (inklisiran) spowoduje [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted].

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości [redacted]
[redacted]. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted].

Obliczenia własne Agencji

Podobnie jak w przypadku Analizy ekonomicznej z uwagi na pozyskane dane z NFZ za rok 2021 r. dla PL B.101 dotyczące: kosztów, liczby pacjentów oraz liczby sprawozdanych jednostek leków przeprowadzono obliczenia własne.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem, mogącym wpływać na miarodajność analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, jest brak dodatkowych źródeł danych epidemiologicznych oraz danych na temat skuteczności praktycznej omawianej technologii. Brak innych źródeł oraz wykorzystania alternatywnych danych uniemożliwia zweryfikowanie stabilności wyników na budżet – wielkością

generowanych dodatkowych kosztów, wynikających z wprowadzenia INK do wykazu świadczeń gwarantowanych.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.



Uwagi do programu lekowego

W § 3.2: „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu”, w pkt 1 wskazano: „hiperlipidemia wtórna”. W przypadku literalnego traktowania powyższego zapisu, nie będzie możliwe leczenie w ramach przedmiotowego programu lekowego pacjentów z wtórną hiperlipidemią, którzy będą spełniali kryteria włączenia dla populacji chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Proponuje się zatem skorygowanie zapisu umożliwiające leczenie tej grupy chorych: „hiperlipidemia wtórna -z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w punkcie 1.2;”

Ankietowani eksperci kliniczni nie wskazali uwag do zapisów przedmiotowego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W najnowszych wytycznych klinicznych towarzystw naukowych: PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT (Banach 2021); AACE 2017; ESC 2021; ACC/AHA 2019; Kaiser Permanente 2020 wskazuje się na możliwość stosowania statyn, również w skojarzeniu z innymi statynami, a w przypadku niezadowalającego efektu leczenia także w skojarzeniu z ezetymibem i inhibitorami PCSK-9. Efektem końcowym leczenia powinno być zmniejszenie początkowego LDL-C o co najmniej 50% (końcowe LDL-C <1,4 mmol/l, <55 mg/dl). Wytyczne dotyczące zapobiegania ASCVD przedstawiają statyny jako główną opcję terapeutyczną. W przypadku początkowej wartości LDL-C wynoszącej powyżej 190 mg/dl

należy rozpocząć leczenie wysokiej intensywności, przy wartościach niższych zaleca się leczenie o intensywności umiarkowanej.

W zaleceniach PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT zwrócono uwagę, że stosowanie INK powoduje nie tylko zmniejszenie stężenia LDL-C (średnio o 50,5%), ale także zmniejszenie ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zaznaczając też bardzo dobrą tolerancję leku..

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2021, ZN 2021, SMC 2021, IQWiG 2021), w 3 z nich wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, które są zbliżone do PL B101.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Leqvio (inklisiranu; INK) jest finansowany w 3 krajach (Austria, Niemcy, Finlandia) UE i EFTA (na 31 wskazanych). Nie przedstawiono danych na temat poziomu refundacji ze środków publicznych w poszczególnych państwach. W żadnym z państw nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.12.2021 r. Ministra Zdrowia znak: (PLR.4500.3223.2021.11.MKO), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Leqvio, inclisiranum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg/1,5 ml, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN 07613421047276 w ramach programu lekowego: „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2022 z dnia 14 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Leqvio (inclisiranum) w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr nr 23/2022 z dnia 14 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Leqvio (inclisiranum) w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.64.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Leqvio (inklisiran) w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, data ukończenia 03.03.2022 r.