

## SOUHRN K 2. HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS159316/2022, datum: 12. 5. 2023

### Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek NUSTENDI (obsahující fixní kombinaci léčivých látek kyselina bempedoová a ezetimib, FDC BA + EZE) je určený jako přírůstek k dietě a ke stávající hypolipidemické léčbě u pacientů s primární hypercholesterolemíí nebo smíšenou dyslipidemií neschopných dosáhnout cílové hladiny LDL-C pomocí maximální tolerované dávky statinu nebo v kombinaci s jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů, kteří mají statinovou intoleranci nebo je u nich některý statin kontraindikován.

Konkrétně, dle navrhovaných podmínek úhrady (na základě změny obsahu podání ze dne 7. 3. 2023), byly identifikovány tyto populace pacientů, pro které je požadována úhrada:

1A) Pacienti ve vysokém kardiovaskulárním (dále jen „KV“) riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 2,6 mmol/l při terapii maximální tolerovanou dávkou (dále jen „MTD“) statinu v kombinaci s ezetimibem (EZE). **Tato populace již není předmětem žádosti.**

1B) Pacienti ve velmi vysokém KV riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 1,8 mmol/l při terapii MTD statinu v kombinaci s EZE. **Tato populace již není předmětem žádosti.**

2A) Pacienti ve vysokém KV riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 2,6 mmol/l při terapii samotným EZE v případě intolerance nebo kontraindikace statinu

2B) Pacienti ve velmi vysokém KV riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 1,8 mmol/l při terapii samotným EZE v případě intolerance nebo kontraindikace statinu

3) Pacienti, kteří splňují podmínky úhrady pro léčbu PCSK9i resp. inkisiranem, ale nemohou je užívat z důvodu kontraindikace nebo intolerance.

4) Pacienti, kteří již užívají BA a EZE (s nebo bez statinů) odděleně a nově přejdou na FDC („fixed dose combination“) BA +EZE (S ohledem na to, že BA jako monokomponentní přípravek zatím není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, tak tato populace pacientů se zatím v klinické praxi nevyskytuje. Efekt léčby FDC BA + EZE je stejný jako v případě užívání monokomponent. Z klinického hlediska je tato subpopulace pacientů zahrnuta ve výše uvedených subpopulacích 1A, 1B, 2A, 2B a 3, proto v rámci klinického i farmakoekonomického hodnocení není uváděna samostatně.

### Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek NUSTENDI (dále jen „přípravek“) představuje přidanou hodnotu pouze pro skupinu pacientů s intolerancí statinů a zároveň nevhodných k léčbě PCSK9 inhibitory resp. inkisiranem (zatím nejúčinnější hypolipidemická terapie), kteří užívají samostatný EZE a tato léčba nevede k dosažení cílových hodnot LDL-C. 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 vyhodnotil klinický přínos BA u populací identifikovaných v návrhu podmínek úhrady následovně:

2A) Pacienti ve vysokém KV riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 2,6 mmol/l při terapii samotným EZE v případě intolerance nebo kontraindikace statinu.

- **statisticky významně vyšší účinnost BA + EZE v porovnání se samotným EZE byla prokázána.**
- 2B) Pacienti ve velmi vysokém KVS riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 1,8 mmol/l při terapii samotným EZE v případě intolerance nebo kontraindikace statinu:
- **statisticky významně vyšší účinnost BA + EZE v porovnání se samotným EZE byla prokázána.**
- 3) Pacienti, kteří splňují podmínky úhrady pro léčbu PCSK9i resp. inkisiranem, ale nemohou je užívat z důvodu kontraindikace nebo intolerance:
- **statisticky významně vyšší účinnost BA + MTD statin + EZE v porovnání s MTD statin + EZE nebyla prokázána**
- **statisticky významně vyšší účinnost BA + EZE v porovnání s EZE byla prokázána**

U všech hodnocených populací je přípravek významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba ezetimibem. Předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle vyjádření zdravotní pojišťovny VZP neakceptovatelný finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění, což není v souladu s veřejným zájmem na zachování stability financování systému zdravotnictví.

Ústav proto vydává pro výše definované populace pacientů negativní zhodnocení a navrhuje úhradu nepřiznat.

## Na základě jakých podkladů Ústav uvedené stanovisko vydává

Ústav posoudil klinické i ekonomické aspekty zařazení LP NUSTENDI 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 NUSTENDI bude v další fázi správním řízení přiznána úhrada pro pacienty identifikované pod populací 2A,2B,3\_1B,3\_2B, pokud ve správním řízení dojde k dohodě účastníků o limitaci nákladů či 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 standardně hrazen.

## Správním řízení

Spisová značka: SUKLS159316/2022

## Léčivý přípravek a žadatel

Žadatel: DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH

Zástupce: Zentiva, k.s.

Léčivá látka a cesta podání: kyselina bempedoová, tablety

ATC: C10AX15

Léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplňěk názvu
0238895	NUSTENDI	180MG/10MG TBL FLM 28

Držitel rozhodnutí o registraci / výrobce / dovozce: DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH

### Posuzovaná indikace

Léčba dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk diety samostatně nebo v kombinaci s jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů

- u pacientů, kteří mají statinovou intoleranci nebo je u nich některý statin kontraindikován, a nejsou schopni dosáhnout cílové hladiny LDL-C pouze pomocí EZE,
- u pacientů již léčených kombinací BA a EZE jako samostatných tablet se statinem nebo bez něj.

### Stanovisko k žádosti

Předložené klinické podklady prokázaly, že LP NUSTENDI signifikantně významně snižuje hladiny LDL-C, ve srovnání s léčbou samotným ezetimibem, pouze u níže specifikovaných populací pacientů:

- Pacienti ve vysokém KV riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 2,6 mmol/l při terapii samotným EZE v případě intolerance nebo kontraindikace statinu, a kteří nemohou užívat PCSK9i dle aktuálních podmínek úhrady. (odpovídá populaci 2A)
- Pacienti ve velmi vysokém KV riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 1,8 mmol/l při terapii samotným EZE v případě intolerance nebo kontraindikace statinu, a kteří nemohou užívat PCSK9i dle aktuálních podmínek úhrady. (odpovídá populaci 2B)
- Pacienti ve vysokém KV riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 2,6 mmol/l při terapii samotným EZE v případě intolerance nebo kontraindikace statinu, a kteří jsou zároveň intolerantní nebo kontraindikovaní k léčbě PCSK9i. (odpovídá populaci 3\_1B)
- Pacienti ve velmi vysokém KV riziku, u kterých nelze dosáhnout úhradových cílových hodnot LDL-C pod 1,8 mmol/l při terapii samotným EZE v případě intolerance nebo kontraindikace statinu, a kteří jsou zároveň intolerantní nebo kontraindikovaní k léčbě PCSK9i. (odpovídá populaci 3\_2B)

**S ohledem na obdobné klinické postavení inkisiranu vůči PCSK9i, definované podmínkami úhrady stanovenými Ústavem pro léčivý přípravek LEQVIO, lze výše uvedené vztáhnout i na pacienty, kteří jsou nevhodní nebo kontraindikovaní k léčbě inclisiranem.**

Výsledek analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku NUSTENDI ve srovnání s léčbou samotným EZE ukazuje u hodnocených populací ICER (poměr nákladů a přínosů) v rozmezí 423 665 Kč/QALY až 536 183 Kč/QALY. Léčivý přípravek tak lze považovat u všech hodnocených populací za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku NUSTENDI v hodnocené indikaci odhaduje 1 349 až 9 114 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 20,0 až 135,2 milionů Kč v prvních pěti letech. Vzhledem k tomu, že dle vyjádření zdravotní pojišťovny VZP by stanovení úhrady mohlo vést k ohrožení veřejného zájmu, považuje Ústav odhadovaný dopad na rozpočet za neakceptovatelný.

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

## Zařazení do skupiny v zásadě terapeutických LP nebo PZLÚ

Ústav uvádí, že stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se na základě platné legislativy řídí ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Jelikož tedy složené léčivé přípravky jako takové nemají žádnou základní úhradu za ODTD a stejná úhrada se stanoví pouze přípravkům s obsahem stejné kombinace léčivých látek a jejich obsahu, nemá u složených přípravků hodnocení terapeutické zaměnitelnosti a stanovení referenční indikace vliv na výslednou výši úhrady přípravku. Ústav proto LP do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků nezařazuje.

K léčivému přípravku pro skupinu pacientů specifikovanou v podmínkách úhrady nebyla identifikována srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

## Maximální cena

Maximální cena není stanovena. Pokud však bude dosaženo dohody účastníků na finanční limitaci dopadu na rozpočet, může být stanovena následovně:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: MC (Kč)	Stanovisko Ústavu: MC (Kč)	Maximální cena pro konečného spotřebitele (Kč)
0238895	NUSTENDI	180MG/10MG TBL FLM 28	2 500,00	1 763,04	2 360,33

## Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

Není stanovena.

## Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění není stanovena. Pokud však bude dosaženo dohody účastníků na finanční limitaci dopadu na rozpočet, může být stanovena následovně:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	JUHR (Kč) /balení (stanovisko Ústavu)	JUHR (Kč)/balení (návrh žadatele)	UHR ve SCAU (Kč)
0238895	NUSTENDI	180MG/10MG TBL FLM 28	1385,73	<b>903,58</b>	1 254,21

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny v EU zjištěné v Německu.

## Podmínky úhrady

Nejsou stanoveny. Pokud však bude dosaženo dohody účastníků na finanční limitaci dopadu na rozpočet, mohou být podmínky úhrady stanoveny následovně:

### **L: INT, KAR, DIA, GER**

*P: Fixní kombinace kyseliny bempedoové a ezetimibu je hrazena jako náhrada ezetimibu u nemocných adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, u kterých léčba samotným ezetimibem nevede k dosažení hodnot LDL-cholesterolu alespoň 2,6 mmol/l v případě pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku nebo alespoň 1,8 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, v případě intolerance nebo kontraindikace statinu a nevhodnosti léčby PCSK9 inhibitory a současně inklisiranu z důvodu jejich intolerance, kontraindikace nebo nesplnění úhradových podmínek.*

*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 4 násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.*

*Dále je fixní kombinace kyseliny bempedoové a ezetimibu hrazena jako náhrada kyseliny bempedoové a ezetimibu u pacientů, kteří již užívají tuto kombinaci odděleně.*

*Efekt terapie fixní kombinací je hodnocen ve 12 +/- 4 týdny a zaznamenán v klinické dokumentaci.*

*Úhrada fixní kombinace je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu na cílovou hodnotu pro danou kategorii rizika.*