



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Galafold

123 mg hard capsule x 14

migalastat

Терапевтично показание	За продължителното лечение на възрастни и юноши на възраст 16 години и по-големи с потвърдена диагноза болест на Fabry (дефицит на α -галактозидаза), които имат чувствителна мутация.
Начало – край на процедурата	27.09.2018 г. – 28.04.2020 г.
Окончателно решение	Отказва включване: - в Приложение №1 на ПЛС за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) - и в Приложение №2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл.5 от Закона за лечебните заведения на.



Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка на здравната технология за лекарствения продукт Dupixent

Здравен проблем

Болестта на Fabry е наследствено метаболитно заболяване, при което недостатъчната активност на ензима α -галактозидаза А (α -Gal A) води до натрупване на глоботриаозилцерамид (GL3) и други продукти в лизозомите на клетките. Натрупването на тези продукти уврежда клетките и води до прогресивно и необратимо органично увреждане, което обикновено включва нервната система, ендотела, бъбреците и сърцето, както и други тъкани. Болестта на Fabry се причинява от мутация в един ген, *GLA*, като резултатът от мутацията е производството на аномална форма на α -Gal A, която не е функционална или функционира само частично. Идентифицирани са много различни причиняващи заболяването *GLA* мутации. Специфичната мутация определя нивото на остатъчна активност на α -Gal A и е свързана с тежестта на заболяването. *GLA* генът е разположен в X-хромозомата и всички мъже, които унаследяват патогенна *GLA* мутация, развиват болест на Fabry. Болестта на Fabry при пациенти от мъжки пол понякога се класифицира като „класическа“ или „вариантна“ (наречена още „атипична“ или „некласическа“), въз основа на симптомите и нивото на активност на α -Gal A.

Повечето пациенти остават клинично безсимптомни по време на първите години от живота. При анализ на 1 765 пациенти в регистъра на Fabry, медианата на възрастта при поява на началните симптоми е 9 години при мъжете и 13 години при жените, въпреки, че има значителна вариабилност сред пациентите. Най-ранните прояви обикновено включват нервната система и стомашно-чревния тракт.

Епидемиологични данни

Болестта на Fabry е рядко заболяване, което се среща при хора от всички етнически групи. Наблюдава се по-висока честота сред етносите, където е описано високо ниво на кръвно родство. Честотата на класическата форма на болестта на Fabry се определя като 1 случай на 117 000 или 1 на 40 000 мъже.

Данните за България са за наличие на между 45 и 60 доказани пациенти с болест на Fabry. Ензимозаместителната терапия в България стартира преди 7 години и е свързана с данни за забавяне и стопиране на органните увреждания и удължаване на преживяемостта на отделни пациенти. Малкият брой пациенти обаче е лимитиращ фактор за кардинални заключения за българската популация с болест на Fabry.

Данни за ефикасност

Програмата за клинично разработване на GALAFOLD обхваща 20 клинични изпитвания, включващи 386 участници. От тези изпитвания, 10 са проучвания фаза 1, включващи 218 здрави доброволци и 24 участници с бъбречно увреждане; 6 са проучвания



фаза 2 и 4 са проучвания фаза 3 (2 основни, 1 текущо открито разширено проучване и 1 завършило открито разширено проучване). От 386 пациенти, получавали GALAFOLD до юни 2017 г., 127 са били лекувани най-малко 1 година, а 3-ма пациенти са лекувани в продължение на 11 години.

Основните проучвания, включени в анализа на терапевтичната ефективност и безопасност на GALAFOLD са фаза 3 проучванията ATTRACT и FACETS. Почти всички пациенти, включени в ATTRACT и FACETS са имали тежка болест на Fabry, характеризираща се с мултиорганно засягане и значителна тежест на заболяването. Тежестта на заболяването е сравнима с тази на пациентите в основните проучвания на ERT и които са подходящи за ERT съгласно указанията за лечение. GALAFOLD е ефективен при всички многобройни подгрупи пациенти, независимо от техния фенотип.

Основно клинично изпитване AT1001-012, ATTRACT - AT1001 терапия, сравнявана с ензимозаместителна терапия при пациенти с болест на Fabry с чувствителни на AT1001 мутации е проведено за оценка на ефикасността на GALAFOLD спрямо ERT за лечение на болест на Fabry при пациенти, които имат чувствителни мутации и са лекувани преди това с ERT /Ензимозаместителната терапия/.

Съвместните първични крайни точки за ефикасност оценяват бъбречната функция, която е нарушена при повечето пациенти с болест на Fabry. Тъй като има голям риск от увреждане на бъбречната функция при пациенти с по-високо ниво на екскреция на протеин в урината, пациентите са стратифицирани по ниво на протеинурията. Като вторична крайна цел, бъбречната функция е оценена също и чрез годишната промяна от изходното ниво до 18 месеца в GFR, изчислена по формулата за модификация на диетата при бъбречни заболявания (eGFRMDRD). Migalastat и ERT показват сравними благоприятни ефекти върху бъбречната функция на 18-ия месец, с използване на двата метода за определяне на GFR. Тези ефекти се запазват при допълнителна 12-месечна терапия с мигаластат. Migalastat стабилизира бъбречната функция на 18-ия месец, независимо от изходната стойност на eGFR

Основно клинично изпитване AT1001-011, FACETS - проучване за ефикасност, терапевтична ефективност и безопасност на терапията с шаперон AT1001 при болест на Fabry, е проведено, за да се оцени ефикасността, безопасността и фармакодинамиката на GALAFOLD при пациенти с чувствителни мутации, които не са лекувани преди това с ERT (не са получавали изобщо ERT, или не са получавали ERT най-малко 6 месеца преди скрининга). От изходно ниво до 24-ия месец, бъбречната функция е стабилна при пациентите с чувствителни мутации, лекувани с migalastat. Бъбречната функция остава стабилна на 36-ия и 48-ия месец. Стабилизиране на бъбречната функция е наблюдавано независимо от изходната стойност на eGFR.

Данни за безопасност

Данните за безопасност от клинично проучване **ATTRACT** показват, че GALAFOLD е с добра поносимост по време на 18-месечния период на лечение. Не са



наблюдавани клинично значими ефекти на GALAFOLD върху показателите за безопасност и не е имало разлики между пациентите, преминали от ERT на GALAFOLD, и тези, които са останали на ERT по отношение на жизнени показатели, физикални находки, ЕКГ показатели или лабораторни изследвания. Процентът на пациентите със свързани с лечението нежелани реакции е сходен при групите на GALAFOLD (94%) и ERT (95%). Като цяло, свързани с лечението нежелани реакции (TEAE) са леки до умерени по тежест. Най-честите ($\geq 25\%$) свързани с лечението нежелани реакции, съобщени в групата на GALAFOLD (назофарингит и главоболие), са наблюдавани със сходна честота на тази в групата на ERT. Сериозни нежелани реакции (SAE), всички преценени като несвързани с изпитваното лечение, са съобщени при 33% от пациентите в групата на ERT и 19% от пациентите в групата на GALAFOLD. Не е имало смъртни случаи в проучването.

Данните за безопасност от клинично проучване **FACETS** показват, че не е имало пациенти, прекратили лечението с GALAFOLD поради свързани с лечението нежелани реакции (TEAE). Данните относно свързаните с лечението нежелани реакции (TEAE) са: по време на 6-месечната двойно-сляпа фаза 1, главоболие и назофарингит са съобщени с най-голяма честота при GALAFOLD в сравнение с плацебо; по време на откритата фаза 2, най-често съобщените TEAE са главоболие и болка при процедури (свързана с бъбречни биопсии). По време на фаза 2 (открито разширено изпитване), най-често съобщените TEAE са протеинурия, главоболие и бронхит. Повечето TEAE са леки или умерени по тежест.

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителната алтернатива е ензимозаместителна терапия (ERT) с рекомбинантен човешки ензим α -Gal A, прилаган чрез инфузия на всеки 2 седмици. Налични са два лекарствени продукта за ERT: Replagal (Agalsidase alfa) и Fabrazyme (Agalsidase beta).

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Проведени са шест оценки на здравната технология във Великобритания, Франция, Канада, Германия, Шотландия и Испания.

Приложен анализ:

Приложен е анализ разход-полезност (cost-utility analysis, CUA), с основен измерител на резултата спечелени години живот, съобразени с качеството (quality-adjusted life years, QALY), както и са представени данни относно спечелените години живот (life-year gained, LYG), които са измерител в анализ от типа разход-ефективност.

Анализът е изготвен от перспективата на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт е доживотен.



За оценка на разходите и резултатите е използван Марков модел с 11 състояния, обхващащи основните симптоми на болестта на Фабри. Всички разходи и резултати са дисконтирани с 3,5%. Анализ на подгрупи не е приложим.

Терапията с migalastat демонстрира по-висока стойност на придобити здравни ползи при по-висок директен разход за пациент в сравнение с agalsidase beta. Резултатите от анализа разход-ползност показват, че инкременталното съотношение разход-ползност надвишава прага на рентабилност в България.

Разходи за оценяваната здравна технология

В модела са включени разходи за:

- лекарствена терапия с migalastat
- лекарствена терапия с agalsidase beta
- разходи за приложение на agalsidase beta, за диагностика и проследяване на пациентите
- разходи за контрол и проследяване на заболяването

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата институция – НЗОК с времеви хоризонт 5 години. Размерът на целевата популация е определен по литературни данни за заболяемостта от болест на Фабри и данни на НЗОК. Приема се, че около 30% от диагностицираните пациенти са с податливи мутации, което показва 10 пациента годишно, подходящи за терапия с Galafold.

Проведен е анализ на чувствителността при вариране с +/-20% на ключови параметри и бюджетното въздействие се определя в най-голяма степен от цената на терапията с Galafold и цената на терапията с компараторите.

При включване на новата технология в ПЛС се очаква увеличение на разхода за НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Терапията с migalastat демонстрира по-висока стойност на придобити здравни ползи при по-висок директен разход за пациент в сравнение с алтернативите. Резултатите от анализа разход-ползност показват, че инкременталното съотношение надвишава прага на рентабилност. При реимбурсирането на новата технология от НЗОК ще се увеличат на разходите във всички разгледани случаи, без да са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.