



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Calquence

100 mg capsule, hard x 56

Acalabrutinib

Терапевтично показание	Като монотерапия или в комбинация с обинутузумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекувана преди това хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ); Като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), които са получили най-малко една предходна терапия
Начало – край на процедурата	07.06.2021 г. – 30.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение 2 за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



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

Здравен проблем

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е лимфопролиферативна злокачествена В-клетъчна неоплазия, характеризираща се с прогресивна експанзия на $\geq 5.10^9$ /л моноклонални В-лимфоцити в кръвта, костния мозък, лимфните възли или друга лимфна тъкан. ХЛЛ е индолентно заболяване. Почти 70% от болните се чувстват напълно добре и нямат симптоми при диагностициране. Най-често при рутинна пълна кръвна картина, назначена по друг повод, се открива увеличен брой лимфоцити ($\geq 5\ 000$ клетки на микролитър). Лимфоцитоза, която се задържа повече от 3 месеца насочва към ХЛЛ. При останалите 30% от пациентите са налице разнообразни леки до умерени симптоми, като най-често първата проява на заболяването е неболезненото увеличение на лимфните възли. 5-10 % от пациентите, освен увеличени лимфни възли, имат и повишена температура, нощно изпотяване, загуба на тегло и лесна уморемост (В симптоми). Умората е най-същественият клиничен симптом на ХЛЛ.

При физикален преглед най-често се установяват изменения в лимфните възли (87%), увеличена слезка (54%), и увеличен черен дроб (14%). Характерни за ХЛЛ са нарушенията в имунната система, вследствие на което пациентите често развиват усложнения. Те включват нарушен имунитет (повишена склонност към инфекции), автоимунни заболявания (автоимунна хемолитична анемия и идиопатична тромбоцитопенична пурпура) и синдром на Рихтер (трансформация на заболяването в агресивен едроклетъчен лимфом).

Преживяемостта на пациентите обикновено е от 5 до ≥ 10 години, в зависимост от стадия на заболяването към момента на диагностициране. При болните с минимални оплаквания и симптоми очакваната продължителност на живота не се повлиява, докато болните с агресивен и прогресиращ ход на заболяването имат значително намалена преживяемост след диагностициране.

Пациенти с ХЛЛ, които получават активна терапия или които са получавали химиотерапия, имат значително по-ниско HRQoL в сравнение с общата популация. Най-засегнати са емоционалното и ролевото функциониране.

След първоначален отговор към лечението, при повечето пациенти с ХЛЛ настъпва рецидив и те се нуждаят от допълнително лечение. Освен това, част от пациентите имат заболяване, което е рефрактерно на първоначалното лечение. Общо, тези пациенти се наричат пациенти с рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Епидемиологични данни

По данни на Българския Национален Раков Регистър за 2015 год. в България са регистрирани 140 нови пациенти с ХЛЛ: 76 мъже и 64 жени. 90% от новорегистрираните пациенти с ХЛЛ са на възраст над 50 години, като 46% от болните са на възраст 51–70 години, а 44% от пациентите са на 71 години или повече.

Броят новодиагностицирани пациенти с ХЛЛ в България съгласно Българския раков регистър за 2017г. е 171.

Данни за ефикасност

Данните за acalabrutinib като първа линия лечение се базират на ключовото фаза 3 клинично проучване ELEVATE-TN (ACE-CL-007; NCT02475681). Това клинично проучване сравнява стандартно лечение (obinutuzumab в комбинация с chlorambucil) с монотерапия acalabrutinib и acalabrutinib в комбинация с obinutuzumab при нелекувани пациенти с ХЛЛ. Клинично проучване ELEVATE-TN постига своята първична крайна точка, като лечението с acalabrutinib плюс obinutuzumab демонстрира статистически и клинично значимо удължаване на оценената от Независима комисия за преглед на данните PFS, в сравнение с chlorambucil плюс obinutuzumab след медиана на периода на проследяване 28 месеца. Демонстрирана е 90% редукция на относителния риск от прогресия на заболяването или смърт с acalabrutinib плюс obinutuzumab спрямо chlorambucil плюс obinutuzumab. Оценката по Каплан-Майер (КМ) на пропорцията пациенти без събитие на PFS на 12-ти месец е 95.9% в групата acalabrutinib плюс obinutuzumab и 84.6% в групата chlorambucil плюс obinutuzumab. Клинично проучване ELEVATE-TN постига и своята основна вторична крайна точка, като монотерапията с acalabrutinib демонстрира статистически и клинично значимо подобрение в оценената от Независима комисия за преглед на данните PFS, в сравнение с chlorambucil плюс obinutuzumab след медиана на периода на проследяване 28 месеца. Лечение с монотерапия с acalabrutinib води до 80% редукция на относителния риск от прогресия на заболяването или смърт спрямо chlorambucil плюс obinutuzumab. Оценката по Каплан-Майер на пропорцията пациенти без събитие на PFS на 12-ти месец е 92.9% за монотерапия с acalabrutinib.

Данните за acalabrutinib при рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ се базират на ключовото фаза 3 клинично проучване ASCEND (ACE-CL-309; NCT02970318). Това проучване сравнява монотерапия acalabrutinib с лечение избор на изследователя - idelalisib плюс rituximab (IR) или bendamustine плюс rituximab (BR) при пациенти с рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ.

Клиничното проучване ASCEND постига своята първична крайна точка, като лечението с acalabrutinib демонстрира статистически и клинично значимо удължаване на



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



оценената от Независима комисия за преглед на данните PFS, в сравнение с терапия по избор на изследователя BR или IR след медиана на периода на проследяване 16 месеца. Наблюдава се 69% редукция на относителния риск от прогресия на заболяването или смърт с acalabrutinib, в сравнение с IR/BR. Медианата на PFS за acalabrutinib не е достигната и е 16.5 месеца с IR/BR. Прогнозата по Каплан-Майер на пропорцията пациенти без събитие на PFS е по-висока с acalabrutinib спрямо IR/BR на 6-ти, 12-ти и 18-ти месец.

Данни за безопасност

Най-честите нежелани събития с acalabrutinib плюс obinutuzumab са главоболие (39.9%), диария (38.8%) и неутропения (31.5%), докато най-честите нежелани събития при монотерапия с acalabrutinib са главоболие (36.9%), диария (34.6%) и гадене (22.3%). Повечето нежелани събития са степен 1 или 2, с изключение на неутропенията. При chlorambucil плюс obinutuzumab, най-честите нежелани събития са неутропения (45.0%), реакция, свързана с инфузия (39.6%) и гадене (31.4%).

Най-честите нежелани събития степен ≥ 3 с acalabrutinib плюс obinutuzumab са неутропения (29.8%), тромбоцитопения (8.4%), анемия (5.6%) и пневмония (5.6%). Аналогично, неутропения (9.5%), анемия (6.7%) и тромбоцитопения (2.8%) са най-честите нежелани събития степен ≥ 3 с монотерапия с acalabrutinib.

Данни за сравнителни алтернативи

Изборът на сравнителни алтернативи в модела се основава на препоръките във Фармакотерапевтичното ръководство по клинична хематология.

Според Ръководството, при нелекувани досега пациенти с ХЛЛ възможните подходи за лечение включват:

- FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab)
- BR (bendamustine + rituximab)
- Ibrutinib
- CR (chlorambucil + rituximab)
- CO (chlorambucil + obinutuzumab)
- VO (venetoclax + obinutuzumab)

Според Ръководството, при пациенти с релапсирала или рефракторна ХЛЛ възможните подходи за лечение включват:

- Ibrutinib



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



- Ibrutinib + bendamustine + rituximab
- Venetoclax
- Venetoclax + rituximab

Фармако-икономически показатели

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

Проведена е оценка на здравната технология от TLV (Швеция), SMC (Шотландия), NICE (Великобритания) и HAS (Франция), които дават положителна оценка. Според G-BA, Германия допълнителна полза не е доказана. CADTH, Канада препоръчва за реимбурсиране при определени условия.

Приложен анализ

Проведени са два анализа – при нелекувани пациенти с ХЛЛ и при пациенти, получили най-малко една предходна терапия.

Анализ при нелекувани пациенти с ХЛЛ. Използвани са анализите разход – ефективност (с измерител спечелени години живот, LYG) и разход-ползност (с измерител години живот, съобразени с качеството, QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е 30 години. Всички разходи и резултати в модела са дисконтирани с 3,5% на годишна база. Използван е полу-Марков модел с 3 взаимно-изключващи се здравни състояния – пациенти, свободни от прогресия (PF), прогресирали пациенти (PD) и смърт. За сравнителна алтернатива са избрани FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab), BR (bendamustine + rituximab), Ibrutinib, CR (chlorambucil + rituximab), CO (chlorambucil + obinutuzumab), VO (venetoclax + obinutuzumab). Терапевтичният режим FCR се препоръчва при пациенти в добро общо състояние (физически активни, без значима коморбидност, нормална бъбречна функция) без del(17p)/TP53 мутация и поради тази причина не е сравнителна алтернатива в настоящия анализ. Acalabrutinib е свързан с най-висока ефективност (изразена чрез спечелени години живот и QALY) спрямо всички сравнителни алтернативи, но и с най-високи разходи за лечение. Стойностите на ICER и на ICUR надвишават прага от 3х БВП на България, което определя оценяваната технология като разходно-неефективна.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Анализ при пациенти, получили най-малко една предходна терапия. Използвани са анализите разход – ефективност (с измерител спечелените години живот, LYG) и разход-полезност (с измерител годините живот, съобразени с качеството, QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция – Националната здравноосигурителна каса. Времевият хоризонт в модела е 30 години. За сравнителна алтернатива са избрани ibrutinib, ibrutinib+bendamustine+rituximab, venetoclax, venetoclax+rituximab. Всички разходи и резултати в модела са дисконтирани с 3,5% на годишна база. Използван е модел на преживяемостта (partitioned survival model, PSM) с 3 взаимноизключващи се здравни състояния: свободни от прогресия (PF), прогресирали пациенти (PD) и смърт. Резултатите от проведените фармакоикономически анализи показват, че при пациенти с RR ХЛЛ монотерапията с acalabrutinib е свързана с по-ниски разходи за лечение спрямо комбинацията venetoclax + rituximab при сходна ефикасност. Acalabrutinib е стойностно-ефективна алтернатива по отношение на показателите LYG и QALY спрямо комбинацията ibrutinib + bendamustine + rituximab, със стойности на ICER и ICUR, които са под прага на стойностна ефективност в България.

Анализ на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ.

Разходи за оценяваната здравна технология

Анализ при нелекувани пациенти с ХЛЛ. В анализа са взети предвид разходите за лекарствена терапия, разходи за приложение на лекарствените продукти и разходи за проследяване и контрол на заболяването.

Анализ при пациенти, получили най-малко една предходна терапия. В модела са взети предвид разходите за лекарствена терапия, разходи за приложение на лекарствените продукти и разходи за проследяване и контрол на заболяването.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти с ХЛЛ, нелекувани до момента, за първата година е 12, а за петата е 115. Очакваният брой пациенти, които са получили най-малко една предходна терапия, за първата година е 14, а за петата е 89. Реимбурсирането на здравната технология Calquence (acalabrutinib) ще доведе до увеличаване на разходите за заплащащата институция НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Заключение

Acalabrutinib (CALQUENCE®) е високо селективен, мощен, ковалентен инхибитор на ВТК (тирозин киназата на Брутон). Позитивни резултати от междинни анализи на фаза 3 клинични проучвания при ХЛЛ показват, че acalabrutinib значително удължава времето до прогресия на заболяването или смърт. Реимбурсирането на здравната технология Calquence (acalabrutinib) ще доведе до увеличаване на разходите за заплащащата институция НЗОК както при нелекувани до момента пациенти, така и при пациенти, които са получили поне една предходна терапия.