



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Strensiq

40 mg/ml Solution for injection 0.45 ml x 12 vials

40 mg/ml Solution for injection 0.7 ml x 12 vials

40 mg/ml Solution for injection 1.0 ml x 12 vials

100 mg/ml Solution for injection 0.8 ml x 12 vials

Asfotase alfa

Терапевтично показание	за дългосрочна ензимзаместителна терапия при пациенти с хипофосфатазия с начало в детската възраст за лечение на костните прояви на заболяването
Начало – край на процедурата	21.05.2021 г. – 23.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (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.



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 Strensiq**

Здравен проблем

Хипофосфатазията (ХФФ) е тежко и прогресивно рядко метаболитно заболяване, характеризиращо се с недостатъчна костна минерализация, вследствие на дефицит на тъканна неспецифична алкална фосфатаза (TNSALP). В резултат на ХФФ в мускулно-скелетната система могат да се наблюдават костни деформации, рахит, остеомалация, фрактури/псевдофрактури, нарушено възстановяване на костите, болка в костите, мускулна слабост и хронична болка. Хипофосфатазията е наследствено заболяване, което засяга развитието на костите и зъбите. Това състояние нарушава процес, наречен минерализация, при който минерали като калций и фосфор се отлагат в развиващите се кости и зъби.

Признаците и симптомите на хипофосфатазия варират в широки граници и могат да се появят от преди раждането до зряла възраст. Най-тежките форми на разстройството обикновено се появяват преди раждането и в ранна детска възраст. Хипофосфатазията води до намалена плътност на костите, причинявайки скелетни аномалии, подобни на друго детско костно разстройство, рахит. Засегнатите деца се раждат с къси крайници, необичайна форма на гръдния кош и меки черепни кости. Допълнителните усложнения в ранна детска възраст включват лошо хранене и наддаване на тегло, дихателни проблеми и високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия), което може да доведе до повтарящо се повръщане и бъбречни проблеми. Тези усложнения са животозастрашаващи в някои случаи.

ХФФ е резултат от мутации, включващи гена ALPL на хромозома 1, който кодира тъканната неспецифична алкална фосфатаза (TNSALP), екто-ензим, свързан с мембранен инозитол-фосфат на външната повърхност на остеобластите, познат като обща серумна алкална фосфатаза. Тежките форми на хипофосфатазия, които се появяват в началото на живота, се наследяват по автозомно-рецесивен модел. Автозомно-рецесивното наследяване означава, че две копия на гена във всяка клетка се променят. Най-често родителите на човек с автозомно рецесивно разстройство носят по едно копие на променения ген, но не показват признаци и симптоми на разстройството. По-леките форми на хипофосфатазия могат да имат или автозомно рецесивен, или автозомно доминантен модел на унаследяване. Автозомно доминиращо наследяване означава, че едно копие на променения ген във всяка клетка е достатъчно, за да причини разстройството.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Разстройствата на обмяната на фосфора включва заболяванията дефицит на кисела фосфатаза, фамилен хипофосфатемия, хипофосфатазия и витамин D резистентни остеомаляция и рахит. Лечението на ХФФ е ограничено и симптоматично за момента. Асфотаза алфа е подкожно приложена синтетична човешка алкална фосфатаза, която е одобрена за лечение на пациенти, включително възрастни, с перинатално / инфантилно и юношеско начало.

Епидемиологични данни

Разпространението и честотата на ХФФ се различава значително в различните страни. Честотата варира от 1: 100 000 до 1: 500 000 в различните популации. Наличните оценки за началото на ХФФ в перинаталния период и при новородени сочат, че разпространението е под границата за ултра рядко заболяване на Европейската комисия – по малко от 1 на 50 000 души. Няма налични данни от публикации за разпространението и епидемиологията на ХФФ в България.

Данни за ефикасност

➤ **Клинично проучване ENB-002-08/ENB-003-08 (NCT00744042, NCT01205152)** - за оценка на безопасността, ефикасността и фармакологията на asfotase alfa при кърмачета или деца на възраст ≤ 36 месеца с ХФФ. *Дизайн на проучването* - фаза 2, многоцентрово, многонационално, незаслепено, с едно рамо. *Крайни точки* - промяна в резултатите по Общо впечатление за рентгенографска промяна /RGI-C/, скала на Бейли за развитие на малки деца, трето издание /BSID-III/, тест за моторни умения на Bruininks-Oseretsky, второ издание /BOT-2/, Скала за моторно развитие по Пийбоди, второ издание /PDMS-2/, Z-скора, преживяемост без инвазивна вентилация, промяна в пиридоксал 5'-фосфат /PLP/, обща преживяемост. Основните цели на това разширено проучване са оценяване дългосрочната поносимост на асфотаза алфа, определена като броя на пациентите с едно или повече възникващи при лечение нежелани събития и скелетни прояви, свързани с хипофосфатазия, оценени с помощта на радиографична скалата. Допълнително са оценявани дишане, растеж и когнитивни и двигателни функции.

Биохимични параметри: Asfotase alfa значително намалява нивата на неорганичен пирофосфат /PPi/, като ефектът се наблюдава до седмица 12.

Преживяемост: от 11 пациенти, записани в ENB-002-08, при един пациент настъпва смърт по време на лечение с asfotase alfa (9,1%). Причината за смъртта не е свързана с изследвания лекарствен продукт.

Респираторен статус. Промяна в дела на пациентите с дихателна подкрепа: До 48 седмица 66,7% от пациентите (6/9) са без вентилационна подкрепа и кислородотерапия в



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



сравнение с 9,1% в началото. Нито един пациент не се нуждае от дихателна подкрепа при последната оценка.

Заклучението е, че пациентите с перинатална или детска хипофосфатазия, лекувани с асфотаза алфа до 7 години, показват ранни, устойчиви подобрения в скелетната минерализация. Дихателна функция, растеж и когнитивна и двигателна функцията също се подобрява и асфотазата алфа обикновено се понася добре.

➤ **Клинично проучване ENB-006-09/ENB-008-10 (NCT00952484, NCT01203826)** - за оценка на ефикасността на asfotase alfa при лечение на рахит, свързан с ХФФ, в сравнение с исторически контроли и за определяне на безопасността и поносимостта на asfotase alfa, прилаган подкожно (SC) три пъти седмично. *Дизайн на проучването* - фаза 2, многоцентрово, международно, незаслепено проучване за сравнение на дозите, с паралелно разпределение и исторически контроли. *Крайни точки* - промяна в RGI-C, PPi промяна, растеж (Z-резултат), преживяемост без инвазивна вентилация, промяна в PLP, обща преживяемост. В това клинично проучване е оценена ефикасността и безопасността на лечението с асфотаза алфа, прилагано при деца на възраст 6-12 години на изходно ниво, които са били значително увредени от ХФФ. Прилагани са две рентгенови скали за количествено определяне на ХФФ скелетното заболяване, включително сравнения със серийни рентгенографии от аналогично засегнати пациенти с исторически контрол. *Биохимични параметри*: след 6 и 12 седмици лечение с asfotase alfa, средните концентрации на PPi намаляват до долната граница на нормалните граници. След 6 седмици лечение с asfotase alfa средната концентрация на PLP намалява до нормални граници. *Костна минерализация*: След 24-седмично лечение средната дебелина на остеоидите намалява значимо, придружена от намаляване на обема на остеоидите спрямо костния обем. Средното време на забавяне на минерализацията не се променя значимо при лечението. *Тежест на рахита*: Резултатите показват, че пациентите, лекувани с asfotase alfa, имат статистически значими подобрения в тежестта на рахита на 24-та седмица в сравнение с исторически контроли.

Допълнителни значителни подобрения се отчитат и при растежа на пациента, сила на двигателната функция и качество на живот, което за повечето пациенти е означавало постигане на нормални стойности за връстници, съвпадащи по възраст и пол.

➤ **Клинично проучване ENB-009-10 (NCT01163149)** - за оценка на ефекта на asfotase alfa върху намалението на PPi и PLP и за оценка на поносимостта на ежедневни SC инжекции asfotase alfa. Мултинационално, рандомизирано, открито проучване за оценяване ефикасността и безопасност на асфотаза алфа при възрастни и юноши на възраст 13 до 66 години с ХФФ. *Крайни точки* - промяна в PLP, промяна в PPi, промяна в 6MWT, безопасност.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Костна минерализация: резултати показват подобрена костна минерализация при лечение с asfotase alfa при по-високи дози.

6-минутен тест с ходене: след 24 седмици лечение пациентите в комбинираната терапевтична група с asfotase alfa демонстрират средно подобрение от 35,0 метра в сравнение със средно намаление от -6,5 в нелекуваната контролна група.

Установено е и подобрение в двигателната функция, мускулната сила. Няма смъртни случаи по време на това проучване. Асфотазата алфа обикновено се понася добре, като най-често срещаните странични действия са леки до умерени реакции на мястото на инжектиране. Това проучване предполага, че при възрастни и юноши с ХФФ с педиатрично начало, лечението с асфотазата алфа води до нормализиране на нивата на циркулиращ TNSALP субстрат и подобрени жизнени функции на пациентите.

➤ **Клинично проучване ENB-010-10 (NCT01176266)** - за определяне на ефекта от лечението с asfotase alfa върху скелетните прояви при ХФФ, за оценка на безопасността и поносимостта на многократни SC инжекции asfotase alfa. Целта на това клинично проучване е била да се оцени ефикасността и безопасността на асфотазата алфа при пациенти на възраст от 5 месеца с ХФФ до 6 години. Ефикасността на лечението е оценявана рентгенографски, като допълнително са били проследявани дихателеният статус, растежа и безопасността. Получените резултати са показали, че при повечето кърмачета, получаващи асфотазата алфа, се установяват ранно рентгенографско и клинично подобрение, продължило до 6 години.

Данни за безопасност

Данните, подкрепящи безопасността, отразяват експозицията при 112 пациенти с ХФФ (възраст при включването от 1 ден до 66,5 години) с начало в перинаталния период/кърмаческата възраст (n=89), в юношеска възраст (n = 22), при възрастни (n = 1), лекувани с asfotase alfa, с диапазон на продължителността на лечението от 1 ден до 391,9 седмици [7,5 години]). Най-честите наблюдавани нежелани реакции са реакции на мястото на инжектиране (74%). Получени са няколко съобщения за случаи на анафилактоидна реакция/реакция на свръхчувствителност.

Данни за сравнителни алтернативи

Към момента НЗОК заплаща за заболявания с МКБ-10 код E83.3 единствено калцитриол.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



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 NICE, HAS, TLV, CADTH, които препоръчват реимбурсирането на здравната технология. IQWiG не доказва допълнителни ползи.

Приложен анализ

Приложен е анализ разход-ползност. Измерител на резултатите са спечелени години живот, съобразени с качеството. Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е до живот. Дисконтиране - 3,5% годишно за разходите и здравните ползи при основния анализ и при допълнителен анализ 3,5% годишно за разходите и 1,5%/0% за ползите. Приложен е модел на Марков. За сравнителна алтернатива е избрано най-добро поддържащо лечение BSC. От извършеното моделиране за разходната ефективност на здравната технология Strensiq при възрастни пациенти с ХФФ с начало на заболяването в детската възраст може да се обобщи и заключи, че за очакваната продължителност на живота, пациентите, лекувани с asfotase alfa, остават за по-дълъг период в състояние SLI (с ниска тежест на симптомите на ХФФ, т.е. първо ниво на тежест) спрямо тези на BSC – в SLIV. Терапията с asfotase alfa подобрява преживяемостта спрямо BSC.

Анализи на подгрупи

В доклада са оценени следните 3 пациентски популации:

- Пациенти с ХФФ с начало в перинаталния период или кърмаческа възраст
- Пациенти (деца) с ХФФ с начало в детска възраст
- Възрастни пациенти с ХФФ с начало в детска възраст

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за оценяваната здравна технология, за медицински дейности.

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 за първата година е 2, а за петата е 4. Анализът на бюджетното въздействие показва



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



увеличение на разходите за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Strensiq е иновативна здравна технология със статус на лекарство сирак, с характерната невъзможност за отговор на традиционните фармакоикономически показатели за разходна ефективност. При включване на новата здравна технология в ПЛС се очаква генериране на допълнителни разходи за НЗОК.