



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Litak

2 mg/ml - 5 ml solution for injection x 1 vial

cladribine

Терапевтично показание	за лечение на косматоклетъчна левкемия
Начало – край на процедурата	22.04.2021 г. – 20.12.2021 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 ЛИТАК**

Здравен проблем

Hairy cell leukemia (косматоклетъчна левкемия, трихولةвкемия, HCL) е рядък първично хематогенен подтип на индолентните Неходжкинови лимфоми (НХЛ), резултат от малигнена трансформация на постфоликуларните „В-помнещи“ клетки с характерни цитоплазмени вилосни израстъци на лимфоцитите в периферната кръв, костния мозък и червената пулпа на далака.

Началото на заболяването обикновено при хора със средна възраст около 55 години е свързано най-често с коремен дискомфорт от значителната спленомегалия (60-80%) и хепатомегалия (40-50%). Лимфоаденомегалията е дискретна ($\leq 5\%$), но т.нар „В-симптоми“ (субфебрилитет, нощно изпотяване и сърбеж, отслабване на тегло) – изразени (40-50%). Останалите оплаквания са израз на прогресиращата тенденция към панцитопения (50-70%) – отпадналост и лесна умора, протрахиран бактериални и опортюнистични инфекции (30-70%) и хеморагична диатеза (20-30%). Панцитопенията („суха“ стернална пункция) и спленомегалията в патогенетичен аспект са свързани със специфична за заболяването и рядък феномен при останалите НХЛ - фиброза. Този феномен, а не вилосните лимфоцити, е дал и старото наименование на болестта – „лимфоидна миелофиброза“ или „алевкемична ретикулоза“.

HCL има индолентен протрахиран ход и много добър отговор към лечение с пуринови аналози и интерферони. Преди въвеждането на последните, средство на избор е била спленектомията, поради лошия толеранс към химиотерапията на фона панцитопенията – най-характерното отклонение в ПМК при HCL. Пуриновите аналози революционизираха терапевтичните стратегии и промениха прогнозата и преживяемостта на пациентите.

От приложените национални и международни алгоритми за терапевтичното манипулиране на HCL златният стандарт за първа линия лечение, както и за късните рецидиви са пуриновите аналози, самостоятелно или в комбинация с МКА при рефрактерна болест.

Епидемиологични данни

Класическата HCL е 2% от всички левкемии, между 1/213 000-2 860 000/г случаи в целия свят. При средна възраст 52 г и възрастов диапазон 49-60г, по-често боледува бялата раса, предимно мъжкия пол в съотношение М : Ж / 5-6 : 1.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за ефикасност

Основни проучвания SAKK 32/95 и SAKK 32/93 за ефикасност и безопасност са фаза II, отворени монгоцентри, проспективни с продължителност на наблюдение 3 г. Непознат досега терапевтичен отговор от другите терапевтични линии, не само като честота (85%), а и като качество и продължителност (74%). На практика отговорът е под формата на пълна ремисия. Няма разлика по отношение в отговора между вече третирани пациенти или нетретирани. Средната преживяемост е подобна. 90% от пациентите са били в ремисия до една година, 76% до 2 години, и 66% до 3 години; продължителност на ПР - 73% са били в ремисия до 4 години • след 2 години 97% от пациентите са били живи , а след 4 г - 92%. • LITAK не е изследван специално при пациенти в старческа възраст. 7 - 10% от пациентите са по-възрастни от 75-г в проучвания PS1, PS2 и SAKK 32/93; регистрирана е по-ниска честота на общия отговор (52%), пълна ремисия и обща преживяемост при пациенти ≥ 68 години.

Комбинирано лечение cladribine и rituximab - проучване NCT00412594. Медиана на проследяване 25 месеца (2-68); 100% пълна ремисия, чията средна продължителност не е достигната; Медианата на преживяемост не е достигната.

Данни от реалната терапевтична практика при лечение на HCL с cladribine.

1. Проследяване на пациенти в Пакистан за 10- годишен период (2006-2016 г): 100% постигат първоначална CR; 29% са имали рецидив при медиана от 48 месеца, като след повторно лечение 4 от тях постигат CR, 1 има частичен отговор и 1 пациент проявява рефрактерност; 10 годишна обща преживяемост

2. Проследяване на ефекта от терапията при пациенти за 7 -годишен период в САЩ: Общо отговор 100%; Средната продължителност на първия отговор - 98 месеца; Седемдесет и шест пациенти (37%) са имали рецидив след първия си курс със средно време до първи рецидив при всички отговорили - 42 месеца; Общата 9 годишна преживяемост (108 мес) - 97%; Наблюдаваното съотношение към очаквано второ злокачествено заболяване е 2,03.

3. Проследяване на дългосрочни резултати при пациенти с HCL (1986 до 1993) САЩ: След един курс 91% са с CR и 7 % с PR (ORR- 98% без зяависимост от предишна терапия; Средна продължителност на отговора при PR - 37 месеца (6 до 74 месеца) , а за всички отговорили е 52 месеца (1 до 134 месеца); След първи рецидив с повторно лечение се постига 62% CR и 26% PR общата 4 годишна преживяемост е 96%; Единичен курс Кладрибин индуцира дълготрайни пълни отговори в голяма част от пациентите. Кладрибин има висока ефикасност и благоприятен профил на остра и дългосрочна токсичност при пациенти с косматоклетъчна левкемия.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



4. Ретроспективна оценка на пациенти с НСЛ между 2007 - 2018 г в Турция: CR - 74 % и PR 11,1%; 10 годишна обща преживяемост 88,8%; Ретроспективна оценка на пациенти с НСЛ в Израел от 1985-2015г.; Средно време на проследяване 7,5 г (1-40 г); 10 годишна преживяемост -90%, 20 годишна преживяемост -86%.

Данни за безопасност

Най-важните НСР при кладрибин са взаимосвързаните инфекциозни усложнения и хематологична токсичност. Неутропенията и много продължителна лимфоцитопения по време на и след лечението са патогенетичните фактори за високата честота на инфекциите, които по начало са характерни и за самото заболяване. Всяка друга токсичност е лека или липсваща и обикновено е по-слабо изразена, отколкото след лечение с други видове химиотерапия. Късни усложнения са наблюдавани при всички проучвания.

Много чести нежелани реакции, наблюдавани по време на трите най-значими клинични изпитвания с ЛИТАК в България 279 пациенти, лекувани за различни показания, и при 62 пациенти с НСЛ са миелосупресия, особено тежка неутропения (41% (113/279), 98% (НСЛ, 61/62)), тежка тромбоцитопения (21%(58%), 50% (НСЛ, 31/62)), тежка анемия (14% (21/150), 55% (НСЛ, 34/62), имуносупресия / лимфопения (63% (176/279), 95% (НСЛ, 59/62)), инфекции (39% (110/279), 58% (НСЛ, 36/62)) и треска (до 64%). Стомашно-чревни нежелани реакции като гадене (5- 28%), повръщане (1 - 13%) и диария (3 - 12%), както и умора (2 - 48%), главоболие (1 - 23%) и намален апетит (1-22%) се съобщават също по време на лечението с кладрибин.

Сериозни нежелани реакции като илеус, тежка чернодробна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, сърдечна декомпенсация, апоплексия, неврологични нарушения в говора и преглъщане, туморен лизис, синдром с остра бъбречна недостатъчност, свързана с трансфузията болест на присадката срещу приемник, Stevens-Johnson синдром / синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза), емолитична анемия, хиперерозинофилия (с еритематозен кожен обрив, пруритус и оток на лицето) са редки. Честота на втора неоплазия е около 1%.

Данни за сравнителни алтернативи

Кладрибин има селективна лимфотоксична специфичност при лечението на някои лимфоидни неоплазми и автоимунни заболявания и преди всичко за лечението на косматоклетъчна левкемия. Доказана е активност и срещу миелоидни неоплазми като



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



болестта на Ердхайм-Честър (ECD) в случаи без мутация BRAF V600E. Данни от клинично проучване с Cladribine показват, че пациенти с рецидивираща остра миелоидна левкемия (AML), лекувани с CLA-Ida (Cladribine, постигат в 52,9% CR, а 47,1% са получили последваща аlogenна трансплантация, като 8 (23,5%) от тези пациенти остават в пълна ремисия след средно проследяване от 6 месеца. Тестван е и при мултиплена склероза с обещаващ профил на безопасност и поносимост.

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 HAS, Франция. Здравната институция дава положително становище.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономическият анализ разход-ефективност. В допълнение е приложен и анализ на разходите. Измерителят на резултатите е години средна преживяемост. Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт при анализ разход-ефективност, сравняващ cladribine спрямо спленектомия е изготвен за период от една година. Не са приложени дисконтиране и моделиране. Сравнителна алтернатива е спленектомията. Съгласно приложената методика терапията с Litak е съпроводена с по-високи разходи от спленектомията и води до по-добри резултати, представени като години средна преживяемост. От гледна точка на системата на здравеопазване в България терапията с Litak е стойностно ефективна при сравнението на ICER с прага на рентабилност

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите на платеца за лекарствения продукт.

Анализ на бюджетното въздействие



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



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 30, а за петата също 30. Анализът на бюджетното въздействие показва положително бюджетно въздействие за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

От данните на проучванията проличава безалтернативния терапевтичен отговор към Cladribine (Litak), почти изцяло с висок процент продължителна CR и 10 г. дори 20 г. преживяемост „тип плато“, които превърнаха една левкемия в потенциално лечимо заболяване. Българските хематолози имат дълготрайни наблюдения и резултати, аналогични на цитираните в литературата, но отбелязани и в доклада. Понастоящем Cladribine (Litak) е златният стандарт за лечение на трихولةвкемията с беспорни резултати. Здравната технология Cladribine (Litak) води до добри резултати и е стойностно ефективна.