



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Tegsedi

284 mg solution for injection x 4 pre-filled syringes

Inotersen

Терапевтично показание	За лечение на полиневропатия в стадий 2 при възрастни пациенти с наследствена транстиретинова амилоидоза (hATTR)
Начало – край на процедурата	10.03.2021 г. – 29.09.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).



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 Tegsedî**

Здравен проблем

Херeditарната транстиретинова амилоидоза (ТТРА) (МКБ-10 E85.1) е генетично заболяване с автозомно-доминантен тип на унаследяване, обусловено от мутации в транстиретин (ТТР) гена, при които протеинът се натрупва под формата на амилоидни фибрили в различни тъкани и органи и води до полиорганно засягане. Различните по локализация в рамките на ТТР гена мутации водят до различни тежест на засягане на периферните нерви (синдром на карпалния канал, сензомоторна и автономна невропатия), сърцето, гастроинтестиналния тракт, бъбреците и очите.

Диагностичният процес на херeditарната ТТРА преминава през два основни етапа - клинична диагноза с допълнителни потвърждаващи изследвания (неврологични, кардиологични, гастроентерологични, генетично и хистологично изследване) и точни диагностични методи: тъканна биопсия и молекулярно-генетично изследване.

Засягането на периферните нерви е една от основните клинични прояви на заболяването. Протича под формата на: прогресиращ дистален сетивно-двигателен полиневропатен синдром, карпал тунел синдром, засягане на вегетативна нервна система.

Класическата транстиретинова невропатия е аксонна, зависеща от дължината на нерва, така наречената length depended small fiber невропатия, описана при Val30Met с ранно начало. В началото се засягат немиелинизираните и малките миелинизирани нервни влакна, което води до нарушения на температурния и болковия усет, започващи от долни крайници, а усетът за допир и ставно-мускулния усет са запазени. Установяват се парестезии, дизестезия, алодиния, хипералгезия или спонтанни парещи болки в краката. Това се описва като сетивна дисоциация. Не при всички болни са налице болки. В този стадий рефлексите обикновено са запазени. Аксонната дегенерация прогресира в проксимална посока и достига ръцете сред период от средно четири – пет години. В рамките на няколко години се засягат и по-големите миелинизирани сетивни и двигателни влакна и това води до нарушение на усета за допир, ставно-мускулния усет, двумернопространствения и вибрационния усет, появява се двигателен дефицит, който затруднява походката. Могат да се наблюдават трофични лезии на ходилата, наподобяващи перфорации и също неврогенни артропатии.

Сърдечното засягане при херeditарната транстиретинова амилоидоза се характеризира с развитието на инфилтративна кардиомиопатия, проявяваща се със сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения. Чести начални симптоми са



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



прекордиална тежест и палпитации. Засягането на храносмилателната система се изявява клинично със симптоми от стомашно-чревния или гастроинтестиналния тракт (ГИТ) и те са чести.

Терапевтичните стандарти при лечение на полиневропатия при пациенти с наследствена транстиретинова амилоидоза (hATTR-PN) включват прицелни терапии за инхибиране прогресията на заболяването и симптоматично лечение за ограничаване на въздействието на състоянието.

Епидемиологични данни

Това рядко заболяване е с глобално разпространение 1/10 186. До 15.05.2021 г. в България са установени общо 122 семейства с пет различни мутации в TTR гена: Glu89(109)Gln в 94 семейства, Ser77(97)Phe в 12 семейства, Val30(50)Met в 13 семейства, Gly47(67)Glu в 2 семейства, Ser52(72)Pro в 1 семейство. Една болна е била в състояние на двоен хетерозигот с двете мутации: Glu89Gln / Val30Met, едно семейство (36 – мястото на мутацията) с хомозиготни близнаци от мъжки пол. За Glu89Gln е установен ефекта на предшественика с приблизителна възраст на възникване на мутацията преди 850 поколения. Семействата с различните мутации имат определен район на произход.

Данни за ефикасност

Клиничната програма на inotersen включва мултинационалното проучване Фаза 2/3, NEURO-TTR, което е надградено чрез продължаващото и в момента отворено продължение на изпитването NEURO-TTR Open-Label Extension (OLE). Тези рандомизирани многоцентрови изпитвания предоставят обективни доказателства за клиничната ефикасност и безопасност на inotersen. В допълнение, inotersen е предварително оценен във фаза 1 изпитване с първо приложение при хора с цел проучване на фармакодинамиката (PD), фармакокинетиката (PK) и безопасността (Проучване CS1). Приложената доза от 300 mg показва значителен фармакодинамичен ефект след шест дози (>70% средно намаляване на плазмените нива на TTR). С оглед на сходния фармакодинамичен ефект наблюдаван при приложението на доза от 300 и 400 mg inotersen, е взето решение изпитването на лекарственият продукт да продължи на следващите етапи чрез приложение на доза от 300 mg седмично в последвалото фаза 2/3 проучване NEURO-TTR. Предварителното PK/PD моделиране (въз основа на данни от проучването фаза 1 и приложена екстраполация до стационарно състояние) е прогнозирана редукция в средния общ TTR (див тип и мутирал тип) с ~ 80% при стационарно състояние и при режим от 300 mg/седмица. NEURO-TTR постига и двата заложиени предварително основни резултата (крайни точки).



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



През 15-месечния период на изпитване (66 седмици), участниците, лекувани с inotersen постигат категорично статистически значимо подобрене в прогресията на неврологичното заболяване и значимо подобрене в качеството на живот (QoL) в сравнение с плацебо. Статистически значими разлики са установени и за двете първични крайни точки с преимущество в групата на inotersen на седмица 35, като тенденцията се запазва и при оценка на критериите на седмица 66 от изпитването. При допълнителен анализ е установено, че прогресията на заболяването на седмица 66 от проучването е забавена или стопирана при 36,5% от пациентите, лекувани с inotersen. При 50% от пациентите, приемали inotersen, е имало подобрене (отрицателна промяна) или липса на влошаване, установено чрез Norfolk QoL-DN. Статистически значимо подобрене в прогресията на неврологичното заболяване и качеството на живот (QoL) при лечение с inotersen спрямо плацебо е постигнато в почти всички подгрупи. При пациенти с кардиомиопатия, подобно на другите подгрупи, лечението с inotersen предизвиква подобрене в сравнение с плацебо, оценено както чрез Norfolk QoL-DN, така и чрез mNIS + 7 оценките на седмица 66 от изпитването. Пациентите, лекувани с inotersen, демонстрират статистически значима полза в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, независимо от състоянието на кардиомиопатия, демонстрирайки ползата от приложението на inotersen сред разнообразната популация от болни с hATTR PN.

Данни за безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции по време на лечението с inotersen са събития, свързани с реакции на мястото на инжектиране (50,9 %). Други най-често съобщавани нежелани реакции при inotersen са гадене (31,3 %), главоболие (23,2 %), пирексия (19,6 %), периферен оток (18,8 %), студени тръпки (17,9 %), повръщане (15,2 %), анемия (13,4%), тромбоцитопения (13,4 %) и намаляване на броя на тромбоцитите (10,7%).

Данни за сравнителни алтернативи

Основна сравнителна алтернатива в анализа разход-ползност са най-добрите поддържащи грижи.

Фармако-икономически показатели



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



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

Здравната технология има оценки на други държавни институции от Великобритания и Швеция. Оценка и на двете агенции са положителни.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономическият анализ разход – полезност (CUA), както и допълнителен икономически анализ на разходите за лечение. Измерителят на резултатите са години живот, съобразени с качеството (QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е доживотен. На разходите и ползите е приложено дисконтиране с годишен дисконтов фактор 3.5%. Използван е модел с три здравни състояния – Стадий 1 пациентите нямат нужда от помощ при ходене, като пациентите, които са в него могат да бъдат „на лечение“ (приемат inotersen), да са прекъснали лечение (прекъснали терапия с inotersen) или да са на BSC; Стадий 2 включва онези пациенти, които се нуждаят от помощ при ходене, но не са в инвалидна количка. Пациентите тук също могат да бъдат „на лечение“ (приемат inotersen), да са прекъснали лечение или да са на BSC; Стадий 3 включва пациентите, които имат нужда от инвалидна количка или са напълно неподвижни. Тук пациентите или са прекъснали лечение с inotersen или са на BSC; Смърт. Като сравнителна алтернатива са избрани най-добри поддържащи грижи (BSC). Терапията с inotersen е съпроводена с по-високи разходи и повече клинични ползи (подобряване на качеството на живот и преживяемостта) в сравнение с BSC. От гледна точка на системата на здравеопазване в България терапията Tegsedi не е стойностно ефективна, защото ICUR е над прага на рентабилност. Приложеният анализ на чувствителността потвърждава направените изводи. Спрямо patisiran, който също е показан за лечение на пациенти с наследствена транстиретинова амилоидоза, inotersen има по-ниски разходи за лечение.

Анализи на подгрупи

Не е провеждан анализ на подгрупи.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лекарствена терапия с Tegsedi и алтернативите, за проследяване, за здравни услуги.

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 5, а за петата е 9. Включването на Tegsedî в ПЛС се очаква да доведе до отрицателно бюджетно въздействие – спестявания за бюджета на НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Лекарственият продукт inotersen е първият одобрен терапевтичен подход за прицелно повлияване на причината за основното заболяване при пациенти с hATTR-PN, за които е характерна кратка продължителност на живота, висока заболяемост и есенциална незадоволена клинична нужда. В терапевтичния алгоритъм Tegsedî не е стойностно-ефективна алтернатива, тъй като инкременталното съотношение попада над възприетия праг на рентабилност от 3 пъти БВП/глава от населението. Очаква се приложението на лекарствения продукт Tegsedî да доведе до спестявания за заплащащата институция, които да нарастват всяка следваща година в рамките на 5-годишния времеви хоризонт на анализа на бюджетното въздействие.