



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Uptravi

200 mcg film-coated tablet x 60 (in blister)

800 mcg film-coated tablet x 60 (in blister)

Selexipag

Терапевтично показание	за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) II–III по СЗО като комбинирана терапия при пациенти, при които не се постига адекватен контрол с антагонист на ендотелиновите рецептори (ERA) и/или инхибитор на фосфодиестераза тип 5 (PDE-5), или като монотерапия при пациенти, които не са кандидати за тези терапии
Начало – край на процедурата	13.04.2021 г. – 03.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване: - в Приложение 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК); - 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 Uptravi**

Здравен проблем

Клиничната класификация, утвърдена от Работна група към Европейското кардиологично дружество – 2015 година и СЗО, базирайки се върху натрупани данни от научни изследвания, категоризира пациентите в пет основни класа, съобразно клиничната картина, патологичните резултати, хемодинамичната характеристика. В първата категория / клас I / от класификацията на Европейското кардиологично дружество, определена като категория на БАХ, се поставят идиопатичната форма на белодробната артериална хипертония /БАХ/, наследствена БАХ, индуцирана БАХ от лекарства или токсини, БАХ, свързана със съединителнотъканна болест, ХИВ инфекция, портална хипертония, вродени сърдечни малформации, шистозомиаза, белодробна венооклузивна болест, персистираща белодробна хипертония при новородено. Другите 4 класа / или категории / се дефинират като случаи с белодробна хипертония / БХ /. Лечебната стратегия използва тази база и определя вида, продължителността, контрола и ползата от избраната терапевтична схема. От хемодинамична гледна точка БАХ и БХ се дефинира като повишено средно налягане в артерия пулмоналис над 25 mm Hg в покой, измерено чрез дясна сърдечна катетеризация. Клиничното значение на средното налягане между 21 и 24 mm Hg остава неизяснено, но се очертава тенденция при която стойности на средното белодробно налягане над 20 mm Hg да се класифицира като БАХ/БХ.

Клиничната симптоматика при по-голяма част от случаите е неспецифична и включва: задух, умора, слабост, стенокардноподобни гръдни болки, суха кашлица, синкоп. Симптоми в покой се проявяват само при много напреднала фаза от заболяването, маркирана със силно повишение на наляганията в системата на а. пулмоналис. Еволюцията на БАХ завършва с прояви на десностранна сърдечна недостатъчност и смърт. Клиничното представяне на БАХ може да се променя от включването на други заболявания / например вродени сърдечни малформации, коригирани или не /, които водят до повишено белодробно налягане или са асоциирани с БХ.

Целевата популация, при която се предвижда да се прилага лекарствения продукт Uptravi / INN selexipag /, се определя от включените в клинични изпитвания групи пациенти. В случая става дума за пациенти с идиопатична или наследствена БАХ от група I в международната класификация / МКБ код I 27.0 /, БАХ на базата на съединително - тъканна болест /прогресивна системна склероза с МКБ кодове - M34.0 и дисеминиран лупус еритематодес с увреждане на други органи и системи с МКБ код – M32.1/, БАХ, свързана с коригирани вродени шънтови малформации / МКБ кодове – Q 21.0, Q 21.2, Q21.4, Q21.8, Q25.0 /, БАХ, свързана с ХИВ инфекция и също с токсини и лекарства.

Съобразно Ръководствата на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по пулмология целевата група пациенти се определя като такива



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



с БАХ / клас I / и според ФК на НУНА. Ръководството определя Uptravi / INN selexipag / като подходящ за пациенти с и БАХ от ФК II / III. Uptravi /selexipag/ може да се използва като монотерапия или в комбинация с други специфични лекарства.

От клинична гледна точка, непосредствените до момента възможности за лечение на БАХ, които могат да бъдат реализирани чрез Uptravi /selexipag/, включват от една страна наличието на персистираща симптоматика и значима болестност и смъртност при тези пациенти, независимо от провеждана агресивна моно- или комбинирана терапия и от друга – липса на терапевтични опции за същите пациенти, при които се наблюдават персистиращи симптоми, и които същевременно не са кандидати за венозно приложено простаглицлиново лечение. Пациентите, които не са кандидати за лечение с простаглицлинови деривати, са тези с напреднала симптоматика и ФК III / IIIb / - IV или тези с когнитивни и физикални проблеми и медицински контраиндикации. Проучванията предполагат, че Uptravi /selexipag/ забавя клиничното влошаване в популация, която често се наблюдава и в България.

Епидемиологични данни

Епидемиологичните данни за разпространението на БАХ се базират основно върху държавни регистри, създадени в някои европейски страни и САЩ. Заболяването се проявява в 1,1-7,6 на милион възрастно население за година, а преобладаването на БАХ е 6,6- 25.0 / 1 милион възрастни. Най-ниската честота на заболяването в регистрите е определена около 5,9 случая с иБАХ на милион население. На този етап липсва регистър към Европейския съюз, обединяващ данни от страните-членки на Европейския съюз, въпреки че такава идея се обсъжда.

През 2012 година в България стартира програма за диагностика и лечение на пациенти с иБАХ / МКБ код I27.0 /, включително с БАХ на базата на системна склероза / МКБ код - M34.0 / и синдром на Айзенменгер / МКБ код - Q21.8/. По данни на НЗОК до момента на домашно лечение са включени 104 пациенти с иБАХ. Този брой варира през годините, поради това, че част от заболялите умират. До 2021 година са регистрирани и се лекуват с таргетна терапия 78 пациенти със системна склероза. Трябва да се отбележи, че в България на този етап липсват точни епидемиологични данни за честотата на заболяемостта за отделните класове БАХ. Основният източник на информация е НЗОК по линия на отчетени клинични пътеки или клинични процедури.

Данни за ефикасност

Проспективни и обсервационни клинични проучвания върху лечението с Uptravi /selexipag/ демонстрират подобрене на функционалния капацитет, намаление на проявите и симптомите при пациентите с БАХ, както и подобрене на хемодинамичните параметри.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



➤ фаза II клинични проучвания за оценка на безопасност и ефикасност при приложение на Uptravi /selexipag/: рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано. Пациентите имат базално лечение с ЕРА или с фосфодиестеразни-5 инхибитори. Рандомизирани са в съотношение 3:1 за лечение с Uptravi /selexipag/ в постепенно повишаващи се дози или плацебо. Максималната доза от 800 мг два пъти дневно от лекарството е постигната при 42,4% от пациентите и при 90,0% от пациентите с плацебо.

➤ фаза III клинично проучване - GRIPHON study, Следващите клинични проучвания в областта на БАХ, проведени с Uptravi /selexipag/ се базират именно на GRIPHON. Това е рандомизирано двойно – сляпо, плацебо – контролирано изследване при 1156 пациенти с БАХ, разделени в две основни групи: първата група получават плацебо, а втората група - Uptravi /selexipag/ в индивидуализирани дози. Голяма част от пациентите / 80 % / предварително са лекувани със стабилни дози ендотелин-рецепторни антагонисти и/ или фосфодиестеразни инхибитори / 33 % са били на двойна специфична терапия /.

➤ проучване за оценка на ползата от приложение на Uptravi /selexipag/ при пациенти с БАХ, нелекувани до момента на включване им - TRITON. Проучването е мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза IIIb. Проследява се ефикасността на лечебния продукт на началната тройна комбинация / Uptravi /selexipag/, маситентан и тадалафил / срещу двойна / маситентан и тадалафил / перорална комбинация при пациенти, новодиагностицирани с БАХ, които не са провеждали предварително специфична терапия.

➤ Проучването с идентификационен код NCT0110604: оценява резултатите от лечението с двойна комбинация от ЕРА и фосфодиестеразни инхибитори с добавен Uptravi /selexipag/. Анализът е базиран върху данни от изследването GRIPHON. Проследявани са тези пациенти, които са получавали двойна анти-БАХ терапия, върху която се прибавя Uptravi /selexipag/. Целта е да се оцени симптомния товар на болестта при включването в проучването, съобразно ФК по Световната здравна организация /WHO/.

Изводи от представените проучвания с Uptravi /selexipag/ :

➤ Резултатите показват, че приложението на лекарствения продукт се асоциира положително главно с клинично и статистически значимо подобрене във времето на клиничното влошаване / композитен краен изход / и на хоспитализациите в сравнение с плацебо на основата на хетерогенност на лечебните схеми за БАХ или при липса на лечение въобще. Общата преживяемост обаче не се влияе според проучването GRIPHON.

➤ Не се отбелязва клинично значимо подобрене чрез 6-минутния тест с ходене / сурогатен маркер / при пациентите, лекувани с Uptravi /selexipag/ в сравнение с тези на плацебо.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



➤ Няма статистически достоверни доказателства за подобрене при пациенти на лечение с Uptravi /selexipag/ по отношение на общата смъртност, смъртността, свързана с БАХ, промените във ФК, качеството на живота и клиничната симптоматика.

➤ Лечението с Uptravi /selexipag/ в различни схеми / монотерапия, комбинирана двойна или тройна терапия / може да повлияе значимо честотата на усложненията във връзка с БАХ /композитна първична и вторична крайна точка / / $p=0,003$ /

➤ Не се очаква Uptravi /selexipag/ да замести интравенозните простаглицлинови аналози / епопростенол или трептостинил / при пациенти в IV ФК или при такива с ускорено влошаване на БАХ. • Uptravi /selexipag/ не се препоръчва за първа линия на лечение.

➤ На основание резултатите от клиничните проучвания, индикациите за приложение се конфигурират в две основни групи: 1. Персистираща симптоматика, очаквана значима морбидност и смъртност при пациенти с БАХ / клас I /, независимо от провеждана агресивна комбинирана терапия с други различни от простаглицлиновите аналози специфични лекарствени продукти; 2. Липса на терапевтични опции за пациенти с персистираща симптоматика, които не са кандидати за интравенозна простаглицлинова терапия.

Данни за безопасност

Безопасността на Uptravi /selexipag/ се оценява в няколко клинични изпитвания, базирани върху данните от GRIPHON. Експозицията на Uptravi /selexipag/ е средно 4,2 години. Нежелани реакции, свързани с механизма на действие на Uptravi /selexipag/ се регистрират относително често, особено по време на индивидуализираното титриране на дозовия режим. Тези реакции са преходни или се овладяват със симптоматично лечение.

Най-честите нежелани реакции, свързвани със сериозни увреждания, наблюдавани по време на лечение с Uptravi /selexipag/ са: гастроинтестинални странични ефекти, синкопални прояви, анемия и спад в хемоглобина.

Данни за сравнителни алтернативи

Счита се, че вазоконстрикцията на ниво белодробни артериални съдове е ранната компонента на белодробния хипертензивен процес. Простаглицлинът / простаглицлин I2/ е важен ендогенен белодробен вазодилатор, действащ чрез активацията на пътища, зависими от цикличния аденозин-монофосфат / cAMP /. При пациентите с БАХ синтеза на простаглицлин е силно намалена на ниво ендотелни съдови клетки, което от своя страна влошава цитопротективната и антипролиферативна активност на съединението.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Изброените по-горе данни мотивират приложението на три основни групи лекарствени продукти, които увеличават нивото на азотен окис / PDE-5 I – силденафил /, блокират ефекта на ET-1 / ERA / и простацikliновите/простаноидни аналози, както и простацikliн рецепторни агонисти, чийто ефект подпомага вазодилатацията. Клиничното прилагане на простацikliни при пациенти с БАХ се разширява непрекъснато поради синтеза на стабилни аналози, които проявяват различни фармакокинетични свойства, но имат качествено идентични фармакодинамични ефекти.

Простацikliнови аналози, които имат приложение в клиничната практика и се препоръчват от Ръководствата за добра клинична практика са: епопростенол / epoprostenol/, илопрост / iloprost /, берапрост /beraprost/ и tresuvi /трептостинил/. Медикаментозната група, която е съставена от субстанции, свързващи се с IP простацikliнов рецептор е представена от Uptravi /selexipag/. Досега нито един лекарствен продукт от групата на простацikliните, които се явяват като алтернативи един на друг, не се реимбурсира в България. Uptravi /selexipag/, който е близък по действие на синтетичните простацikliнови аналози, проявява специфичен ефект, свързан с индуцираната от простаноидите релаксация на гладката мускулатура на а.пулмоналис.

До момента липсват директни сравнения за ефикасност и безопасност, както между пациентите, лекувани с различни простацikliнови аналози или с IP рецепторни агонисти, така и между резултатите от лечението с двете други основни групи / ERA и/или PDE-5i / и простацikliновите аналози. Според Ръководството за диагностика и лечение на БХ и БАХ по-голяма полза при пациентите от IV ФК е доказана от приложението на интравенозен епопростенол.

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, TLV, SMC. Трите здравни институции препоръчват здравната технология.

Приложен анализ

Използван е фармакоикономическият метод разход-полезност с измерител на резултата 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 анализа са дисконтирани с 3,5% на годишна база. Приложен е модел на Марков с 4 здравни състояния - подобрение при БАХ, стабилна БАХ, прогресирали пациенти с БАХ, смърт. За сравнителна алтернатива е плацебо, прибавено към двойна терапия с ERA + PDE-5i. Selexipag като част от



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



комбинирана терапия спрямо плацебо при възрастни пациенти с БАХ надвишава препоръчителния праг на рентабилност от 3 x БВП.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лекарствена терапия, за хоспитализация, за лечение на нежелани лекарствени реакции.

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 7, а за петата е 23. Включването на Uptravi (selexipag) в Позитивния лекарствен списък като втора линия лечение ще доведе до положително бюджетно въздействие за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Лекарственият продукт Uptravi се прилага при лечение на пациенти с БАХ, което е рядко заболяване с висока смъртност и ограничени терапевтични алтернативи в България. Включването на Uptravi в Позитивния лекарствен списък ще доведе до допълнителни разходи за бюджета на заплащащата институция НЗОК.