



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Kalydeco

150 mg film-coated tablet x 28

Ivacaftor

Kaftrio

75 mg/50 mg/ 100 mg film-coated tablet x 56

Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor

Терапевтично показание	В комбинирана схема ивакафтор + ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор за лечение на кистозна фиброза (КФ) при пациенти на възраст 12 и повече години, които имат най-малко една мутация F508del в гена на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).
Начало – край на процедурата	31.03.2021 г. – 21.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).



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 Kalydeco + Kaftrio**

Здравен проблем

Кистозната фиброза (CF) е рядко, прогресиращо, генетично, полиорганно, системно заболяване, с ранно начало, което води до респираторна недостатъчност и преждевременна смърт. CF се свързва с мутации в един единствен ген - този за трансмембранен регулатор на проводимостта при кистозна фиброза (CFTR), чийто продукт е протеин носещ същото име. Протеинът CFTR има роля на йонен канал и когато той е в намаленото количество и/или е с нарушената функция са налице тежки клинични последици основно при дихателната и храносмилателната системи. В белите дробове е налице изобилие от гъст мукус, причиняващ запушване на дихателните пътища, хронична инфекция и възпаление, което на свой ред предизвиква необратими структурни промени, водещи до тежка хронична дихателна недостатъчност. Сходно запушване от гъсти секрети в други органи може да доведе до органно увреждане и недостатъчност на черния дроб, както и на панкреаса. Последното е в основата на тежката малабсорбция при тези пациенти.

Описани много различни мутации в CFTR гена, но те имат различна по тежест клинична изява. Най-често срещаната мутация по света е F508del (при която не се образува функциониращ протеин).

CF е с изразен клиничен полиморфизъм. Клиничните симптоми могат да се появят на различна възраст, поради което диагностицирането може да стане от преди раждането до зряла възраст. Масов неонатален скрининг е въведен в много държави, който е с 98% откриваемост, на заболяването още в първия месец на живота, при 5% фалшиво положителни резултати. Такъв скрининг все още не се провежда в България. Диагностичните критерии за кистична фиброза в страните без въведен неонатален скрининг включват наличие на поне два клинични симптоми и двукратно измерени повишени стойности на хлоридите в потта. Допълнителни тестове при диагностиката включват: образни изследвания (рентгенография, скенер на бял дроб, ултразвуково изследване на черен дроб и панкреас), както и функционални изследвания на дишането (спирометрия, изследване на индекс на белодробен клирънс – и двете измервания са полезни маркери, проследяващи прогресията на заболяването и често се използват заедно при клинични проучвания). Ранната интервенция е от голяма важност за запазването на белодробната функция, подобряването на хранителната недостатъчност и предотвратяването на пулмоналните екзацербации.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



CF се свързва с прогресивно влошаване, включващо понижено функциониране на белите дробове, панкреасна недостатъчност, както и повишена чувствителност към други заболявания. Причините за това се коренят в неправилното функциониране на CFTR. Белодробното засягане, което е причина за смъртност в 85% от случаите, започва от ранна възраст и се характеризира с нарушен мукоцилиарен клирънс (поради гъст секрет) и последващо хронично възпаление на дихателните пътища и бактериална инфекция.

Епидемиологични данни

Въпреки че CF е най-често срещаното автозомно-рецесивно заболяване при бялата раса, то все още се смята за рядко заболяване, тъй като засяга едва 1 на всеки 3000 до 4000 новородени. Според проучвания на Лабораторията по клинична генетика (Национална генетична лаборатория) 1 на 33 души у нас е носител, което предполага, че около 1 на 3 600 деца ще бъде засегнато от CF. През последните години новодиагностицираните случаи са между 15 и 20 годишно на фона на около 60 000 раждания. Общият брой пациенти през последните 20 години се движи между 210 и 220, поради почти постоянното съотношение годишно на брой починали/емигрирали спрямо новодиагностицирани.

Данни за ефикасност

С цел оценка на терапевтичната ефикасност и профила на безопасност на lexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) в комбинация с ivacaftor (IVA), показан за лечение на кистозна фиброза при пациенти на и над 12 години, които са хомозиготи за F508del мутацията на CFTR гена или са носители на една мутация F508del и една мутация с минимална функция (ММФ), са анализирани резултатите от четири проучвания.

Клинично проучване AURORA F/MF (VX17-445-102 2018-000183-28; NCT03525444)

Резултатите от това проучване подкрепят тезата, че всички пациенти ≥ 12 -годишна възраст, които имат генотип F508del мутация в комбинация с ММФ, могат да извлекат полза от тройната модулираща терапия не само по отношение на белодробен, но и нутритивен статус. ELX 200 mg + TEZ100 mg + IVA 150 mg сутрин в комбинация с IVA 150mg вечер увеличава значимо белодробната функция спрямо плацебо с 14,3 %. Elexacaftor/jtezacaftor/ivacaftor намалява белодробните екзацербации с 63%, а също така намалява и тези екзацербации, налагащи хоспитализация и i.v. антибиотици със 78%. Тройната комбинация трайно намалява резултата от потните тестове до гранични стойности (под диагностичния праг за CF), което насочва към възстановяване на дефектния транспорт в клетките. Лечението с ELX/TEZ/IVA води до значимо подобрене



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



на скората по CFQ-R RD (т.е. повишаване на качеството на живот, свързано с дихателната функция) още на 4-та седмица и задържа този резултат на седмица 24. Подобрене се отбелязва и в нереспираторните домейна на въпросника. Тези резултати показват, че приложението на ELX/TEZ/IVA води до подобрене на множество аспекти на HRQoL при пациентите с F/MF мутация в сравнение с плацебо. Друг съществен момент е значителното подобрене на резултатите за телесна маса. Времето до възникване на първата белодробна екзецербация (БЕ) е значимо по-удължено в групата с ELX/TEZ/IVA в сравнение с групата, приемаща плацебо. Като цяло това показва множеството ползи от лечението с ELX/TEZ/IVA в допълнение към наблюдаваното подобрене на дихателните симптоми и други клинични резултати на популацията пациенти с F/MF мутация.

Клинично проучване AURORA F/F (VX17-445-103 2018-000184-89; NCT03525548)

Резултатите от това проучване са сходни с предходното, при условие че няма пациенти на плацебо, а на двойна модулираща терапия се демонстрира, че лечението с ELX/TEZ/IVA е с по-голяма ефикасност, като води до значимо по-голямо подобрене на средния ppFEV1 на седмица 4 в сравнение с TEZ/IVA. Подобренето на ppFEV1 е бързо и видимо на ден 15 от лечението. Наблюдава се и значимо подобрене на нивата на хлориди в потта, като получената стойност на седмица 4 при приложение на ELX/TEZ/IVA е 48,0 mmol/l, което е под диагностичния праг за CF 60 mmol/l. На 4-седмица има и значително повишение на качеството на живот. Подобрене се установява и в нереспираторните домейни на CFQ-R. Като цяло това показва множеството ползи от лечението с ELX/TEZ/IVA в допълнение към наблюдаваното подобрене на дихателните симптоми и други клинични резултати на популацията с F/F мутация.

Клинично проучване 109 (VX18-445-109 2019-001735-31; NCT04105972)

Това проучване затвърждава получените резултати от предходното. В основния анализ лечението с ELX/TEZ/IVA води до статистически значимо повишение на скората по CFQ-R RD от изходното ниво до седмица 24 в сравнение с TEZ/IVA. Това подобрене на скората по CFQ-R RD е в допълнение към значителната полза при приложение на TEZ/IVA по време на въвеждащия период. Резултатите от анализа, проведен въз основа на данни от оценяване по CFQ-R RD само в клиниката (при изключване на оценяването в дома) са сходни с резултатите от основния анализ.

Подобни са и резултатите за белодробните показатели, където лечението с ELX/TEZ/IVA води до бързо (още на 15 ден) и статистически значимо подобрене на ppFEV1 до седмица 24 в сравнение с TEZ/IVA. Както и за понижението в резултатите от потен тест (където получената средна стойност на седмица 24 при приложение на ELX/TEZ/IVA е 42,4 mmol/l, което е доста под диагностичния праг за CF 60 mmol/l).



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Установено е значимо числено понижение на докладваните НС, представляващи БЕ, свързани с инфекция, както е дефинирано в протокола, в групата на ELX/TEZ/IVA в сравнение с групата на TEZ/IVA. Това 24-седмично проучване, заедно с резултатите, наблюдавани в Проучване 105, предоставят доказателства за понижение на БЕ при всички случаи на лечение с ELX/TEZ/IVA в сравнение с настоящото стандартно лечение.

Анализите на подгрупите, проведени при цялата анализирана група (включително оценки в клиниката и в домашни условия), показват във всички случаи клинично значими ползи от 24-седмичното лечение с ELX/TEZ/IVA, свързани с CFQ-R RD, във всички стратифицирани групи, включително възраст при скрининга, ppFEV1 на изходно, употреба на CFTR модулатор при скрининга и пол.

Клинично проучване 105 (NCT03525574)

Междинните резултати за пациентите с генотип F/MF показват запазване и дори подобрене на получените положителни резултати от проучването AURORA F/MF от групата, лекувана с тройната комбинация, при лечение с продължителност до общо 48 седмици. При групата с плацебо на AURORA F/MF, преминали към ELX/TEZ/IVA, е наблюдавано бързо подобрене на ppFEV1, както и подобрене на потния тест и скората по CFQ-R RD, които са сходни с подобренieto, наблюдавано при пациентите, лекувани с ELX/TEZ/IVA в AURORA F/MF. Прогнозната честота на събития, представляващи БЕ, през 48 седмичен период (всички БЕ) е в съответствие с ниската честота на БЕ, установена в групата на ELX/TEZ/IVA в AURORA F/MF. Значимото подобрене на BMI (body mass index), наблюдавано на седмица 24 в AURORA F/MF при пациенти, лекувани с ELX/TEZ/IVA, се запазва или допълнително се повишава при лечение с продължителност до общо 48 седмици.

Подобни са и резултатите на пациентите с генотип F/F мутация (включени от първоначалното проучване AURORA F/F), при които позитивната тенденция се запазва и при лечение с продължителност 28 или 40 седмици. При пациентите с F/F мутация в групата на TEZ/IVA в TEZ/IVA, преминали към ELX/TEZ/IVA в Проучване 105, е отчетено бързо подобрене в ppFEV1, както и в потните тестове и скората по CFQ-R RD, които са сходни с подобренieto, наблюдавано в групата на ELX/TEZ/IVA в AURORA F/F. Прогнозната честота на събития, представляващи БЕ, през 48 седмичен период, което е в съответствие с ниската честота при пациенти с F/MF мутация, като е значимо по-ниска от прогнозната честота на събитията спрямо плацебо в проучване на TEZ/IVA EVOLVE при пациенти с F/F мутация.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при пациенти на възраст 12 и повече години, които са приемали IVA/TEZ/ELX в комбинация с ivacaftor, са главоболие (17,3%), диария (12,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (11,9%). Сериозни нежелани реакции, свързани с обрив, са докладвани при 3 (1,5%) пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX в комбинация с ivacaftor в сравнение с 1 (0,5%) при плацебо.

ELX/TEZ/IVA обикновено се характеризира с добра поносимост с приемлив профил на нежеланите ефекти при 24-седмично лечение. Честотата на НС е сходна в групите на ELX/TEZ/IVA и на плацебо.

Данни за сравнителни алтернативи

На този етап единственото налично лечение за CF в България е симптоматично. Анализът на клиничната ефикасност е спрямо плацебо, а на икономическата ефективност спрямо най-добрите поддържащи грижи. Основанията за това са съобразени с последните международни и национални препоръки за диагностика и лечение на CF.

Фармако-икономически показатели

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

Идентифицирани са четири оценки на Kaftrio (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), две от които все още се разработват (NICE и CADTH). IQWiG и HAS дават положителна оценка.

Приложен анализ

Избраният метод за сравнителна оценка на Kaftrio в комбинация с Kalydeco е икономически анализ от типа анализ разход-ползност. Извършен е и анализ разход-ефективност. Измерители на резултата са спечелени години живот (LY), спечелени години живот, съобразени с качеството (QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е до живот. В основния анализ се прилага годишен процент на дисконтиране 3,5% за разходите и 1,5% за здравните резултати. Проведени са допълнителни анализи с годишен процент на дисконтиране 3,5% както за разходите, така и за ползите за здравето (съгласно локалното ръководство за изготвяне на ОЗТ), и с 0% дисконтиране за здравните резултати и 3,5% за разходите. При основния анализ е приложен подходът диференцирано дисконтиране,



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



който се счита за най-подходящ за установяване на действителната стойност на лечението при моделиране на терапии, удължаващи живота, при които ползите за здравето възникват напред в бъдещето. Проведени са няколко допълнителни анализи (сценарии), за да се изследва въздействието на алтернативните предположения за параметрите на модела, включително проценти на дисконтиране, сравнителни алтернативи и разходи за лечение на заболяването. Използван е прогностичният модел на преживяемостта. Моделът е изграден като микросимулационен, с преход на отделния пациент през различни състояния. Структурата е подходяща за моделиране на пациенти с КФ, тъй като отчита хетерогенността на заболяването и проследява специфични зависещи от времето характеристики на пациентите и ефекти от лечението, които оказват влияние върху преживяемостта. Моделът оценява клиничните и икономическите показатели, свързани с употребата на Kaftrio (ELX/TEZ/IVA) и Kalydeco (IVA) при посочените популации пациенти през целия живот. Като сравнителна алтернатива са избрани BSC. Клиничните проучвания доказват, че Kaftrio (ELX/TEZ/IVA) е високоефективна възможност за лечение при пациенти на възраст 12 и повече години с F/F или F/MF мутации. Ползите по отношение на очакваната медианна преживяемост водят до значимо повишение на преживяемостта, както и до ползи за свързаното със здравето качество на живот (допълнителни QALY) при пациенти, които са хомозиготи за F508del мутация в CFTR гена (F/F) или хетерозиготи за мутация F508del с мутация с минимална функция (F/MF). Получената стойност на ICER за Kaftrio (ELX/TEZ/IVA), прилаган при пациенти на възраст 12 и повече години, които са хомозиготи за F508del мутация в CFTR гена (F/F) или хетерозиготи за мутация F508del с мутация с минимална функция (F/MF), е над препоръчителния праг на рентабилност от 3хБВП за спечелена QALY, което показва, че здравната технология Kaftrio/Kalydeco не е стойностно ефективна. Очаква се Kaftrio (ELX/TEZ/IVA) + Kalydeco (IVA) да доведе до съществено подобрене на дългосрочните здравни резултати, включително преживяемостта, а също и до подобрене на свързаното със здравето качество на живот и до понижение на използването на здравни ресурси, както и на разходите.

Анализи на подгрупи

Не е приложен анализ на подгрупи.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени директни медицински разходи. Разходи за терапия с Kaftrio и Kalydeco, за най-добри поддържащи грижи (BSC), за лечение на НЛР, за прилагане на лекарствени терапии, за амбулаторно наблюдение/медицински прегледи.

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, както и за петата година, е 73. Новата здравна технология води до добавени разходи за заплащащата институция НЗОК през целия времеви хоризонт на анализа на бюджетното въздействие, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Тройната комбинация Kaftrio/Kalydeco е първият модулатор, доказано е бързо настъпващо и дългосрочно клинично подобрене с допълнителни ползи при по-широка популация с КФ. Kaftrio/Kalydeco драстично намалява белодробните екзацербации, хоспитализациите и употребата на i.v. антибиотици при пациентите. Употребата на новата тройна комбинация има доказан благоприятен профил на безопасност и поносимост. Терапията не е стойностно ефективна за системата на здравеопазване в България и включването на новата здравна технология Kaftrio/Kalydeco в ПЛС има положително бюджетно въздействие и ще доведе до добавяне на разходи за НЗОК за петгодишен период.