



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Adempas

0,5 mg film-coated tablet x 42

1 mg film-coated tablet x 42

1,5 mg film-coated tablet x 42

2 mg film-coated tablet x 42

2,5 mg film-coated tablet x 42

Riociguat

Терапевтично показание	За лечение на хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ) на възрастни пациенти с функционален клас (ФК) II до III по СЗО: иноперабилна ХТБХ; персистираща или рецидивираща ХТБХ след хирургично лечение, за подобряване на физическия капацитет.
Начало – край на процедурата	02.07.2020 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) 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 Adempas**

Здравен проблем

Хроничната тромбоемболична белодробна хипертония (СТЕРН) е една от етиологичните форми на белодробна хипертония (РН). Прогресията при СТЕРН е резултат на съдово ремоделиране - вътрелуменно организиране на тромботичните материи с формиране на стенози или пълна облитерация на белодробните артерии. СТЕРН е заболяване, което засяга физическото функциониране и неговата прогресия е свързана с влошаване на физическия капацитет и намаляване на способността за натоварване. Това оказва негативно влияние върху здравето на пациента и качеството му на живот (HRQoL).

Клиничната картина при СТЕРН като цяло е неспецифична. В ранните стадии симптоматиката е оскъдна или липсваща, което води до забавяне на поставянето на диагнозата. С прогресията на заболяването се появяват симптоми, подобни на тези при други заболявания, като лесна умора, задух, гръдна болка, хемоптое, главозамайване, синкопи и прояви на десностранна сърдечна недостатъчност (шиен венозен застой, периферни отоци, асцит, хепатомегалия). По данни от регистри по-голямата част от пациентите се диагностицират в напреднала фаза на заболяването – 77-86% са в III и IV функционален клас (ФК) при поставянето на диагнозата.

Според препоръките на Европейското кардиологично дружество при всички пациенти с доказана СТЕРН задължително се включва доживотна перорална антикоагулантна терапия. При подходящи пациенти терапия на първи избор е белодробна ендартеректомия (РЕА), която може да доведе до дефинитивно излекуване. При симптоматични пациенти, които не са подходящи за РЕА (около 40%) или имат персистираща/рецидивираща пулмоналната хипертония (РН) след проведена РЕА (10-34%), се препоръчва специфична терапия с riociguat. В България не се извършва рутинно РЕА.

Riociguat е единственият одобрен терапевтичен вариант за пациенти с неоперабилна СТЕРН или рецидивираща/персистираща болест след РЕА. Това е първата технология, демонстрираща клинично значима полза в редица крайни точки за ефикасност при пациенти със СТЕРН. Здравната технология Adempas (riociguat) може да задоволи текущите неудовлетворени нужди при лечение на СТЕРН при възрастни.

Епидемиологични данни

В публикувани проспективни проучвания с потвърждаване на диагнозата с дясна сърдечна катетеризация, честотата на СТЕРН след симптоматичен остър белодробен тромбоемболизъм варира от 0,4% до 6,2%.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на giosiguat са анализирани в две клинични проучвания - CHEST-1 за оценка на ефикасността и безопасността на giosiguat при лечение на СТЕРН или рецидивиращо/персистиращо заболяване след РЕА и CHEST-2 за оценка на безопасността и поносимостта при дългосрочно лечение с giosiguat на неоперабилна СТЕРН или рецидивиращо/персистиращо заболяване след РЕА.

Клинично проучване CHEST-1 е 16-седмично, многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано плацебо-контролирано проучване. Първичната крайна точка е промяната в 6MWD (изминато разстояние при 6-минутния тест с ходене) при приложение на giosiguat или плацебо на 16-та седмица. CHEST-1 постига първичната си крайна точка, като увеличението на 6MWD след 16 седмици е значимо по-голямо с giosiguat спрямо плацебо. Ползите от giosiguat са наблюдавани в рамките на две седмици след започване на лечението и се запазват през 16-седмичния период. Влошаването на 6MWD, демонстрирано в групата с плацебо след шест седмици, подчертава тежестта на СТЕРН.

Клинично проучване CHEST-2 е отворено многоцентрово проучване с едно рамо. Първичната крайна точка е безопасност и поносимост. Вторична крайна точка е промяната в 6MWD. Ползите от giosiguat по отношение на физическия капацитет, оценени чрез промяната в 6MWD спрямо изходната стойност, са показани за почти 3-годишен период. При пациентите, получаващи плацебо, подобрението в 6MWD не е в такава степен, каквато е при пациентите на giosiguat по време на CHEST-1, което подчертава необходимостта от ранно и ефективно лечение.

От проучванията CHEST става ясно, че в сравнение с плацебо лечението с giosiguat води до трайно подобрение на различни клинични крайни точки, включително ключови кардиопулмонални хемодинамични показатели и биомаркери, които са предиктори за преживяемост. Забавянето на лечението оказва неблагоприятно влияние върху времето до клиничното влошаване. Анализите по Kaplan-Meier показват, че при пациентите, получавали плацебо, времето до клинично влошаване е по-кратко.

Данни за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, проявяващи се при $\geq 10\%$ от пациентите на лечение с giosiguat (до 2,5 мг три пъти дневно), са главоболие, замаяност, диспепсия, периферни отоци, гадене, диария и повръщане. Лечението с giosiguat е добре



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



поносимо в краткосрочен и дългосрочен план - съобщаваните нежелани събития са леки по тежест, а честотата на прекъсване поради нежелани събития е ниска.

Данни за сравнителни алтернативи

Riociguat е единственият одобрен терапевтичен вариант за пациенти с неоперабилна СТЕРН или рецидивираща/персистираща болест след РЕА. Това е първата технология, демонстрираща клинично значима полза в редица крайни точки за ефикасност при пациенти с СТЕРН. Употребата на останалите лекарства, одобрени за белодробна артериална хипертония, е подкрепена по-слабо от доказателства. Здравната технология Adempas (riociguat) може да задоволи текущите неудовлетворени нужди при лечение на СТЕРН при възрастни.

Фармако-икономически показатели

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

Представени са оценки на други държавни институции: HAS, NICE, iQWiG, TLV, SMC, CADTH, като NICE препоръчва Adempas само, ако са спазени определени условия. iQWiG не доказва добавени ползи от продукта, а TLV и CADTH одобряват с определени условия. HAS дава положително становище. SMC одобрява приложението с известни рестрикции.

Приложен анализ

Приложен е анализ разход-ползност с измерители на резултатите година живот, съобразен с качеството (QALY), и спечелени години живот (LYG). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е доживотен - 30 години. Приложено е дисконтиране на разходите и резултатите с годишен дисконтов фактор 3.5%. Извършено е моделиране на здравните ползи и разходи за riociguat и алтернативите. За сравнителна алтернатива са избрани стандартни грижи, включваща медицински услуги при проследяване на заболяването и нежелани събития. Към настоящия момент за лечението на СТЕРН в България се прилагат лекарствени продукти за лечение на белодробна артериална хипертония (РАН), които не са включени в ПЛС. Терапията с riociguat е съпроводена с допълнителните разходи и с добавяне на години живот и на QALY спрямо стандартната



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



грижа. От гледна точка на системата на здравеопазване в България терапията Adempas не е стойностно ефективна при сравнението ѝ със SoC (стандартна грижа). Приложен е анализ на чувствителността, който потвърждава направените изводи.

Анализи на подгрупи

В анализа са включени пациенти с ФК II-III по СЗО с иноперабилен СТЕРН или с персистираща или рецидивираща СТЕРН след хирургично лечение.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лекарствена терапия със здравната технология, разходи за медицински услуги, за нежелани лекарствени реакции и разходи за проследяване.

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 15, а за петата е 31. Анализът на бюджетното въздействие показва генериране на допълнителни разходи за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Riociguat е единственият одобрен терапевтичен вариант за пациенти с неоперабилна СТЕРН или рецидивираща/персистираща болест след РЕА. Здравната технология Adempas (riociguat) може да задоволи текущите неудовлетворени нужди при лечение на СТЕРН при възрастни. В терапевтичния алгоритъм Adempas се явява стойностно неефективна алтернатива, тъй като инкременталното съотношение попада над прага на рентабилност. Очаква се приложението на лекарствения продукт Adempas да генерира допълнителни разходи за заплащащата институция, които да нарастват всяка следваща година в рамките на 5-годишния времеви хоризонт на АБВ предвид очакваното нарастване на броя на пациентите.