



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Calquence

100 mg film-coated tablet x 56 blister

INN Acalabrutinib

Терапевтично показание	В комбинация с бендамустин и ритуксимаб за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT).
Начало - край на процедурата	26.09.2025 г. - 29.12.2025 г.
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения 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 фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Calquence®**

Здравен проблем

Мантелноклетъчният лимфом (МКЛ) е рядък неходжкинов В-клетъчен лимфом (NHL), който се характеризира клинично с хетерогенно поведение с протичане, вариращо от бавно прогресиращи случаи, които не изискват терапия в продължение на години, до силно агресивен МКЛ с много неблагоприятна прогноза.

МКЛ е подразделена на 2 различни категории: нодална МКЛ (80-90% от случаите, характеризира се с по-агресивно клинично поведение) и ненодална левкемична МКЛ (10-20% от случаите). Хистологично, освен „класическата форма“ на МКЛ, могат да се разграничат плеоморфни и бластоидни варианти. МКЛ с бластоидна морфология често се характеризира с високи нива на пролиферация, показвайки по-агресивен клиничен ход. Екстранодални прояви се наблюдават при 90% от пациентите, включително инфилтрация на костния мозък (53-82%), кръвта (50%), черния дроб (25%) и стомашно-чревния тракт (20-60%). Ненодалните левкемични случаи често се характеризират с по-бавно протичане.

Много пациенти с МКЛ са безсимптомни в ранните етапи на заболяването. При поставяне на диагнозата при повечето от тях се наблюдава уголемяване на част от лимфните възли, в повечето случаи безболезнено. В напреднал стадий, когато заболяването се е разпространило извън лимфните възли в стомашно-чревния тракт, костния мозък или черния дроб, пациентите могат да имат широко разпространени системни симптоми, като треска, нощно изпотяване, необяснима загуба на тегло и умора.

Агресивният характер на заболяването и липсата на симптоми в ранните стадии водят до това, че > 80% от пациентите имат МКЛ в напреднал стадий при поставяне на диагнозата (Стадий III или IV), с дисеминирана лимфаденопатия, спленомегалия и инфилтрация на костния мозък.

МКЛ се свързва със сериозно влошаване на качеството на живот на хората, включително тревожност, депресия, когнитивни затруднения, трудности при ежедневните дейности и въздействие върху емоционалното, физическото и социалното функциониране. При пациентите с R/ R МКЛ е налице по-голяма тежест на разходите, в сравнение с тази при пациентите с нелекувано преди това заболяване; разходите нарастват с всяка последваща линия на лечение.

Пациентите с МКЛ са стратифицирани в 3 рискови категории: нисък риск, среден риск и висок риск. 5-годишната OS е 83% при пациенти с МКЛ с нисък риск, 63% при пациенти с МКЛ със среден риск и 34% при пациенти с МКЛ с висок риск, което потвърждава, че OS намалява с увеличаване на риска. Други важни прогностични фактори са хистологичният тип, като бластоидното или плеоморфното заболяване се свързва с по-лоша прогноза, и генетичните аберации се свързват с по-лоши резултати.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



МКЛ се счита за нелечим и се свързва с лоши резултати, особено след рецидив. Следователно, терапията при пациентите с МКЛ има за цел да постигне ремисия и да намали риска от рецидив.

Епидемиологични данни

МКЛ е рядко срещано заболяване, като всяка година диагнозата се поставя на около 1 човек на 100 000 души.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на acalabrutinib са анализирани в проучването ECHO (текущо многоцентрово проучване фаза III, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано), в което се оценява комбинацията от acalabrutinib + bendamustine + rituximab (ABR) в сравнение с плацебо + bendamustine + rituximab (PBR) при пациенти на възраст ≥ 65 години с нелекуван преди това МКЛ.

Проучването постига основната си крайна цел, като демонстрира статистически значимо и клинично значимо подобрение на PFS, сред пациентите, които са получили ABR, в сравнение с пациентите, които са получили PBR, при нелекуван преди това МКЛ. Добавянето на acalabrutinib към BR демонстрира статистически значимо 27% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт, което съответства на приблизително 17-месечно увеличение на медианната PFS. Медианата на OS не е достигната в нито едно от двете рамена. Въпреки това, се наблюдава тенденция към удължаване на OS при ABR, в сравнение с PBR. ORR е сходна между ABR и PBR, а процентът на CR е числено по-висок в рамото ABR, отколкото в рамото PBR, като допълнителни 13% от 81 пациенти са постигнали CR с ABR в сравнение с PBR (66,6% спрямо 53,5%). DOR чрез оценка на IRC показва по-дълго време от първата CR или PR до прогресия на заболяването или смърт сред пациентите, които са получили ABR, в сравнение с PBR.

В контекста на заболяване, което продължава да бъде нелечимо, това значително увеличение на медианата на PFS представлява значително подобрение в лечението на пациенти с нелекуван преди това МКЛ, които са неподходящи за агресивна индукционна терапия/ SCT (трансплантация на стволови клетки). Освен това, добавянето към терапията на acalabrutinib е свързано с по-висок общ процент на отговор и пълен процент на отговор в сравнение с други фармакологични интервенции. Данните за данните, докладвани от пациенти (PRO) показват, че не са наблюдавани разлики в качеството на живот (QoL) по време на лечението с ABR, в сравнение с PBR.

Данни за безопасност

При повечето пациенти е имало ≥ 1 нежелано събитие, свързано с лечението (TEAE) от всякаква степен. Честотата на повечето свързани с лечението TEAEs (всякаква степен) в рамото ABR като цяло е сходна с тази в рамото PBR.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Честотата на ТЕАЕ от ≥ 3 -та степен е сходна при пациентите в рамото ABR и в рамото PBR. Най-често срещаните ТЕАЕ от ≥ 3 -та степен (засягащи $\geq 5\%$ от пациентите) са: намален брой неутрофили и левкоцити, пневмония, COVID-19 и др.

Профилът на безопасност, наблюдаван при комбинираната терапия с ABR, като цяло съответства на профилите на безопасност на отделните лекарства. Честотата на ТЕАЕs и на ТЕАЕs от степен ≥ 3 е сходна между ABR и PBR, което е доказателство за добрия профил на безопасност на acalabrutinib при добавяне към BR.

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителни алтернативи за нелекуван преди това МКЛ на комбинацията ABR са комбинацията PBR и комбинацията R-CHOP (rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone).

Фармакоикономически показатели

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

Публикувана е положителна оценка от CDA (Канада), според която се препоръчва реимбурсирането на оценяваната здравна технология за даденото показание. Според HAS (Франция), лекарственият продукт осигурява само частичен отговор на неудовлетворената медицинска нужда и следователно е малко вероятно да доведе до съществена промяна в лечението на пациентите. Според IQWiG (Германия), не е доказана допълнителна полза или е доказана минимална такава.

Приложен анализ

Проведени са фармакоикономически анализи от типа разход-ползност (CUA) и разход-ефективност (CEA) за оценка на разходната ефективност на здравната технология Calquence® + bendamustine + rituximab за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това МКЛ), които не са подходящи за ASCT. Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК, с доживотен времеви хоризонт - 30 години. Сравнителни алтернативи са PBR и R-CHOP. Здравните ползи за пациентите в приложния модел са измерени като добавени години живот с добро качество (QALY) и добавени години живот (LY). Резултатите са дисконтирани с 3,5%. Разработен е Partitioned survival model (PSM) с 3 здравни състояния: PF („без прогресия“), PD („след прогресия“) и „смърт“. Разходната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на ICUR (лв./QALY) и ICER (лв./LY). Методи за оценка на несигурността са вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността.

Според резултатите, всички стойности на инкременталните съотношения попадат над препоръчителния праг на рентабилност, което прави оценяваната здравна технология стойностно-неефективна. Добавянето на acalabrutinib към широко използваната



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



комбинация BR води до редица здравни ползи при пациенти с МКЛ, за които терапевтичните възможности са силно лимитирани.

Разходи, включени в анализа

В модела са включени разходи за:

- Оценявания продукт;
- Терапевтичните алтернативи;
- Приложение;
- Контрол на нежелани събития;
- Палиативни грижи;
- Мониторинг и контрол на заболяването.

Анализ на подгрупи

-

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт за анализа на бюджетно въздействие е 5 години. Броят на пациентите е през първата година е 21 и достига до 25 през петата година. Анализът на бюджетното въздействие е разработен в 2 сценария: Сценарий 1 - „Свят с“ новата технология, и Сценарий 2 - „Свят без“ новата технология. В анализа са включени разходи за лечение, приложение и последващо лечение.

Според резултатите, реимбурсирането на Calquence® за оценяваната индикация води до добавени разходи за заплащащата институция за 5-годишния период на анализа, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Терапията при пациентите с МКЛ има за цел да постигне ремисия и да намали риска от рецидив. Честотата на рецидивите и смъртността са високи при пациентите с рецидивирал и/или рефрактерен (R/ R) МКЛ, като продължителността на преживяемостта без прогресия (PFS) намалява с всяка следваща линия на терапия.

Въз основа на благоприятния си профил на ефикасност и безопасност, acalabrutinib е обещаваща терапевтична възможност за пациенти с МКЛ. ABR предлага статистически значимо и клинично значимо подобрение на резултатите от лечението, в сравнение с наличните понастоящем SoC за пациенти с нелекуван преди това МКЛ. Наблюдаваната клинична полза при приложение на оценявания терапевтичен режим оправдава по-високите разходи за лечение.

Анализът на бюджетно въздействие показва, че се очаква повишаване на бюджета за очаквания брой пациенти в следващите 5 години.