



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Nustendi

180 mg/ 10 mg film-coated tablet x 28 blister (PVC/Aclar/alu)

INN *Bempedoic acid, ezetimibe*

Терапевтично показание	За лечение на възрастни с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или при наличие на висок риск за намаляване на сърдечно-съдовия риск чрез понижаване нивата на LDL-C като допълнение към коригирането на други рискови фактори: • при пациенти на максималната поносима доза статин, при които не се постига достатъчен контрол с допълнително лечение с езетимиб, или • при пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин и при които не се постига достатъчен контрол с лечение с езетимиб, или • при пациенти, които вече се лекуват с комбинация на бемпедоева киселина и езетимиб като отделни таблетки.
Начало - край на процедурата	06.03.2025 г. - 28.11.2025 г.
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание 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 фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Nustendi

Здравен проблем

Терминът „дислипидемия“ е широкообхватен и описва редица състояния, като хиперхолестеролемия, хиперлипидемия и смесена дислипидемия, включващи различни нарушения в метаболизма на липидите в организма и промени в една или друга липидна фракция. Смесената дислипидемия, наричана още комбинирана хиперлипидемия, се характеризира с повишени нива на липопротеиновия холестерол с ниска плътност (low-density lipoprotein cholesterol, LDL) и триглицериди (TG), често съпътствани от ниски или повишени нива на липопротеиновия холестерол с висока плътност (high-density lipoprotein cholesterol, HDL). Хиперхолестеролемията представлява наличие на високи концентрации на холестерол в кръвта, обикновено основно повишение на LDL. Първичната хиперхолестеролемия е свързана с подлежаща генетична причина, която може да бъде единичен генетичен дефект (фамилна) или по-често взаимодействие на няколко гена с хранителни и други фактори (нефамилна). В широк смисъл за хиперхолестеролемия се счита повишение на общата плазмена концентрация на холестерол в кръвта (приблизително ≥ 3 mmol/l). Редица други форми на смесени дислипидемии може да се дължат на полигенетични форми на унаследяване, при което клиничната изява на атеросклеротичната болест да настъпи в по-късна възраст.

Спрямо всички останали модифицируеми рискови фактори повишеният LDL води до най-висок относителен риск за развитието на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания (АтССЗ). Той има ключова роля в иницирането на каскада от събития, започващи с отлагането му под формата на мастни депа в съдовата стена, образуването на атеросклеротични плаки, тяхната прогресия или руптура с изява на остри съдови инциденти, като остър миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, периферно-съдова болест и други.

АтССЗ са водеща причина за заболяемост и смъртност в цял свят, достигайки до 30% от общата смъртност. ССЗ са причина за > 4 млн смъртни случая в Европа всяка година. Сред тях исхемичната болест на сърцето (ИБС) и инсултът са най-честите. За последните 25 години най-общо се запазва тенденцията от непрекъснато увеличаване на абсолютния брой новозаболели пациенти със ССЗ. Освен повишената смъртност, съдовите инциденти са сред основните фактори, водещи до влошаване на качеството на живот и инвалидизация.

Имайки предвид сериозните последици, до които може да доведе хиперхолестеролемията, основна терапевтична цел е намаляването на нивата на LDL чрез прилагането на различни лекарствени подходи. Основните класове лекарства, които участват в липидопонижаващата терапия (ЛПТ), са: статини, ezetimibe, PCSK9 инхибитори (evolocumab и alirocumab). Въпреки наличните възможности за лечение, много от



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



пациентите с висок или много висок риск от ССЗ не постигат прицелните нива на LDL посредством перорални ЛПТ. Следователно са необходими допълнителни терапии за понижаване на липидите. В търсенето на нови молекулни механизми, с които да се постигне по-добър контрол върху дислипидемията и техните сериозни последствия, през последните години бързо набира доказателства един нов лекарствен продукт - бемпедоевата киселина. Това е първото ново перорално лекарство, водещо до понижаване на LDL при пациенти с хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, при които не се постигат терапевтичните цели въпреки наличните перорални ЛПТ. Бемпедоевата киселина, както и ezetimibe, изглежда не предизвикват нежелани събития, свързани с мускулите. Освен това, статините са свързани с лек, но значимо повишен риск от нововъзникнал диабет, който при бемпедоевата киселина не се наблюдава. Новата лекарствена технология не измества съществуващите до момента други лекарствени технологии, насочени за контрол на хиперхолестеролемията, но може да бъде добра алтернатива или да допълни тяхното действие, когато тяхната потентност на действието е недостатъчна.

Епидемиологични данни

През 2023 г. ССЗ продължават да бъдат водеща причина за смъртност в България, като съставляват около 58,9% от общата смъртност в страната. България попада в групата на страни с много висок риск от ССЗ.

Данни за ефикасност

Публикувани са 5 рандомизирани плацебо-контролирани фаза 3 проучвания относно ефикасността на бемпедоевата киселина: CLEAR Tranquility, CLEAR Serenity, CLEAR Wisdom, CLEAR Harmony и CLEAR Outcomes, чиито резултати показват, че бемпедоевата киселина води до намаляване на нивата на LDL в много по-голяма степен, в сравнение с плацебо.

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на бемпедоевата киселина в комбинация с ezetimibe са анализирани в 3 клинични проучвания:

- CLEAR Tranquility (NCT03001076) за оценка на ефикасността и безопасността на бемпедоевата киселина, добавена към фонова липидомодифицираща терапия (LMT), при пациенти с анамнеза за непоносимост към статини, които се нуждаят от допълнително понижаване на LDL. Резултати: Бемпедоевата киселина, добавена към фонова LMT, включваща ezetimibe, води до плацебо-коригирана средна промяна в LDL от -28,5% от изходното ниво до 12-та седмица, докато при пациентите, получавали плацебо, се наблюдава слабо абсолютно увеличение на LDL спрямо изходното състояние. Комбинацията подобрява и други параметри на липидите и липопротеините, включително не-HDL-C, TC и apo B. В групата, лекувана с



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



бемпедоева киселина, също се наблюдава значимо намаляване спрямо изходното ниво на медианата на hsCRP, като коригираното с плацебо намаление е 31,0%. Повишените нива на С-реактивния протеин се свързват с повишен риск от ИБС и неблагоприятни сърдечно-съдови резултати както в общата популация, така и сред пациентите, получаващи LMT, включително максимално поносимо лечение със статини. HDL намалява от изходното ниво до 12-ата седмица както в групите, лекувани с бемпедоева киселина, така и с плацебо.;

- 1002FDC-053 (NCT03337308) за оценка на ефикасността и безопасността на комбинация от фиксирана доза бемпедоева киселина и ezetimibe (FDC) с бемпедоева киселина 180 mg и ezetimibe 10 mg при пациенти с хиперхолестеролемия и висок риск от ССЗ, получаващи максимално поносима терапия със статини. Резултати: FDC осигурява намаление на LDL от 38,0%, в сравнение с плацебо. Монотерапията с бемпедоева киселина и монотерапията с ezetimibe намаляват LDL съответно със 17,2% и 23,2%, в сравнение с увеличение от 1,8% при плацебо на 12-та седмица. FDC понижава LDL значимо повече, отколкото само ezetimibe (-23,2%) или само бемпедоева киселина (- 17,2%). Лечението с бемпедоева киселина и ezetimibe води до намаляване на не-HDL-C, TC, apo B и hsCRP, докато лечението с плацебо води до увеличаване на apo B и hsCRP, но до минимално намаляване на не-HDL C и TC.;
- CLEAR Outcomes (NCT02993406) за оценка на ефикасността на бемпедоева киселина спрямо плацебо при пациенти с висок риск от ССЗ. Резултати: Бемпедоевата киселина води до намаляване на нивата на LDL холестерола с 21,3% и на нивата на С-реактивен протеин с висока чувствителност с 21,5%. Проследяването за медианен период от 39,9 месеца показва значимо намаление на риска за сърдечно-съдова смъртност, инфаркт на миокарда или инсулт, обща смъртност. Не се наблюдава значим ефект върху инсулт или коронарна реваскуларизация.

Данни за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са: хиперурикемия, подагра, констипация, диария, анемия, понижени нива на хемоглобин, понижен апетит, замайване, главоболие, хипертония, кашлица, гадене, ксеростомия, миалгия, артралгия, умора и др.

Според сборни данни от плацебо-контролирани клинични изпитвания, не са наблюдавани клинично значими разлики между групите с бемпедоева киселина и плацебо по отношение на появата на ТЕАЕ или честотата на прекратяване на лечението. Повечето ТЕАЕ са с лека или умерена интензивност и се счита, че не са свързани или е малко вероятно да са свързани с проучваното средство. FDC от бемпедоева киселина и ezetimibe е безопасна и добре поносима. Резултатите не показват клинични разлики между групите пациенти с FDC, бемпедоева киселина, ezetimibe и плацебо по отношение на появата на ТЕАЕ или сериозни АЕ или прекратяване на лечението поради АЕ. Честотата на отделните АЕ е ниска,



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



а като цяло интензивността е лека или умерена. Нито едно от сериозните АЕ не е свързано с проучваното средство и не е имало фатални АЕ в нито една от терапевтичните групи.

Данни за сравнителни алтернативи

Избрани са следните сравнителни алтернативи:

- Популация 1 - пациенти на максималната поносима доза статин, при които не се постига достатъчен контрол с допълнително лечение с ezetimibe - evolocumab + статини;
- Популация 2 - пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин и при които не се постига достатъчен контрол с лечение с ezetimibe - без алтернатива;
- Разработен е допълнителен модел, който сравнява Nustendi® (bempedoic acid/ ezetimibe) в комбинация със статини спрямо Repatha® (evolocumab) в комбинация с ezetimibe и статини при пациенти, които не могат да постигнат прицелните нива на LDL в максимално поносимата доза статин.

Фармакоикономически показатели

Приложен анализ

Проведени са фармакоикономически анализи от типа разход-ползност (CUA) и разход-ефективност (CEA) за оценка на разходната ефективност на здравната технология Nustendi® (bempedoic acid/ ezetimibe), показан при лечение на възрастни с установено АтССЗ или при наличие на висок риск, за намаляване на сърдечно-съдовия риск чрез понижаване на нивата на LDL в следните ситуации:

- при пациенти на максималната поносима доза статин, при които не се постига достатъчен контрол с допълнително лечение с ezetimibe;
- при пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин и при които не се постига достатъчен контрол с лечение с ezetimibe;
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинация на bempedoic acid и ezetimibe като отделни таблетки.

Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК, с доживотен времеви хоризонт. Сравнителни алтернативи са: evolocumab + статини (+ ezetimibe). При Популация 2 bempedoic acid/ ezetimibe е посочен като единствена алтернатива при тези пациенти. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като QALY и LY. Разходната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на ICUR (лв./ QALY) и ICER (лв./ LY). Резултатите са дисконтирани с 3,5%. Разработен е модел със следните здравни състояния: миокарден инфаркт (MI), нестабилна стенокардия (UA), стабилна стенокардия (SA), исхемичен инсулт (IS) и преходна исхемична атака (TIA).



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Методи за оценка на несигурността са вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността.

Според резултатите, при Популация 1, която е разделена на 2 подгрупи: bempedoic acid/ ezetimibe + статини vs. evolocumab + статини и bempedoic acid/ ezetimibe + статини vs. evolocumab + ezetimibe + статини, изчислените стойности на инкременталните съотношения за Nustendi® + статини спрямо алтернативата evolocumab + ezetimibe + статини се разполагат над условно приетия праг за рентабилност, т.е. кандидатстващият продукт не е стойностно-ефективна алтернатива.

Разходи, включени в анализа

В модела са включени разходи за лечение със здравната технология и със сравнителните алтернативи; за приложение и медицински грижи и за мониторинг на пациентите.

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 варира от 1 255 за Година 1 до 5 400 за Година 5. Анализът на бюджетното въздействие е разработен в 2 сценария: Сценарий 1 - „Свят с“ новата технология, и Сценарий 2 - „Свят без“ новата технология. Включени са разходи за терапия с Nustendi® в комбинация със статин или като монотерапия и терапия със сравнителната алтернатива.

Според резултатите, реимбурсирането на Nustendi® за оценяваната индикация ще доведе до спестявания за заплащащата институция за 5-годишния период на анализа, които обаче нарастват с всяка година, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Съществува необходимост от допълнителни възможности за лечение на хора, при които нивата на LDL остават неконтролирани въпреки лечението с перорални ЛПТ. Това доведе до търсенето на съвсем ново направление в липидипонижаващите стратегии и научното изследване на малък протеин, означен като PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9). Блокирането му чрез моноклонални антитела (evolocumab, alirocumab) води до значителна редукция на нивата на LDL и доказани клинични ползи при пациенти с АТССЗ. Като основен недостатък обаче трябва да се изтъкне високата цена и подкожната апликация на тези лекарства, с необходимост от дозов режим на всеки 2 седмици, което значително увеличава дискомфорта на пациента. Последното отново наложи търсенето на нови молекули, които допълнително да повлияят липидния



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



метаболизъм. Като единствен утвърден и доказан нов лекарствен продукт се очертава бемпедоевата киселина. Това е първото ново перорално лекарство, водещо до понижаване на LDL при пациенти с хиперхолестеролемия (хетерозиготна (не)фамилна) или смесена дислипидемия, при които не се постигат терапевтичните цели въпреки наличните перорални ЛПТ. Бемпедоевата киселина, както и ezetimibe, изглежда не предизвикват нежелани събития, свързани с мускулите. Освен това, статините са свързани с лек, но значимо повишен риск от нововъзникнал диабет, който при бемпедоевата киселина не се наблюдава. Новата лекарствена технология не измества съществуващите до момента други лекарствени технологии, насочени за контрол на хиперхолестеролемията, но може да бъде добра алтернатива или да допълни тяхното действие, когато тяхната потентност на действието е недостатъчна.

Според резултатите от проведените фармакоикономически анализи, технологията е стойностно-неефективна, тъй като стойностите на инкременталните съотношения се разполагат над допустимия праг на рентабилност. Добавените разходи за лечение обаче са свързани със значителни здравни ползи.

Анализът на бюджетно въздействие показва спестявания за заплащащата институция за очаквания брой пациенти в следващите 5 години.