



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Imfinzi

50 mg/ml – 2.4 ml concentrate for solution for infusion x 1 vial

50 mg/ml – 10 ml concentrate for solution for infusion x 1 vial

INN durvalumab

Терапевтично показание	Imfinzi като монотерапия е показан за лечение на възрастни с дребноклетъчен рак на белия дроб в лимитиран стадий (ЛС-ДРБД), чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина.
Начало - край на процедурата	21.05.2025 – 18.12.2025
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 Imfinzi**

Здравен проблем

Ракът на белите дробове се определя като неконтролиран растеж на аномални клетки в белите дробове и е водеща причина за смъртност от рак в световен мащаб. Има две основни форми на рак на белите дробове: недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) и дребноклетъчен рак на белия дроб (ДРБД, 15% от всички белодробни тумори). В сравнение с НДРБД, ДРБД е по-агресивен и има по-лоша прогноза поради бързия растеж на тумора и тенденцията към ранно метастазиране - ДРБД доказано удвоява обема си два пъти по-бързо от средното време за удвояване за всички видове рак на белите дробове и повече от 2,5 пъти по-бързо от аденокарцином, като само една трета от пациентите, които се представят с ограничен ДРБД, имат заболяване, което потенциално подлежи на излекуване. В сравнение с НДРБД, 5-годишната относителна преживяемост при пациентите с ДРБД е значително по-ниска (7% спрямо 28%). ДРБД е по-силно свързан и с тютюнопушенето и употребата на тютюн, отколкото НДРБД, и има висок мутационен туморен товар.

Система за стадиране VALG, класифицира ДРБД като ограничен (ЛС-ДРБД), когато туморът е ограничен като място на възникване до хемиторакса, контралатералния медиастинум и ипсилатералните супраклавикуларни лимфни възли, които могат да бъдат обхванати в рамките на поносим порт за лъчетерапия) или екстензивен стадий (ЕС-ДРБД), когато туморът се е разпространил извън ипсилатералния хемиторакс, включително злокачествен плеврален/ перикарден излив или хематогенни метастази.

Най-честите симптоми, свързани с локално и/или регионално разрастване, които се срещат както при ЛС-, така и при ЕС-ДРБД, включват кашлица, хрипове, задух и болка в гръдния кош, както и умора и загуба на апетит и тегло. Болките в костите и неврологичните симптоми се свързват с далечните метастази и поради това са налице при пациентите с ЕС-ДРБД. Честите места на метастази включват контралатералния бял дроб, мозъка, черния дроб, надбъбречните жлези, костите и костния мозък.

Въпреки че лечението на ЛС-ДРБД се провежда с намерение за излекуване и първоначалният отговор към терапията е приблизително 90%, съществува висок риск от рецидив, като по-голямата част от пациентите са с прогресия или умират в рамките на 2 години. Една от причините за лошата преживяемост при пациентите с ЛС-ДРБД е, че след като заболяването прогресира, има малко възможности за лечение и пациентите вече не подлежат на лечение с намерение за излекуване. Вариантите са повторна химиотерапия на базата на платина или алтернативна схема с химиотерапия, като степента на отговор към химиотерапия от втора линия е около 20-30% при пациенти с интервал без лечение ≥ 3 месеца и 15% при пациенти с интервал без лечение < 3 месеца.

Лечението на ЛС-ДРБД обикновено се състои от химиотерапия (cisplatin/carboplatin+etoposide) и лъчетерапия след 1-3 курс на химиотерапията. Като отражение на ограничения напредък в лечението на ДРБД и преди въвеждането на имунотерапия за ЕС-ДРБД, резултатите на пациентите не са се подобрили в продължение



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



на почти три десетилетия, като между 1983 г. и 2012 г. се съобщава за медиана на OS от 7 месеца за пациентите с ДРБД.

Imfinzi (durvalumab) е човешко рекомбинантно моноклонално антитяло, имуноглобулин G1 капа (IgG1κ), което селективно блокира взаимодействието на лиганда на програмираната смърт 1 (PD-L1) с протеина на програмираната клетъчна смърт (PD-1) и клъстера на диференциацията (CD80). Експресията на PD-L1 е адаптивен имунен отговор, който помага на туморите да избегнат откриването и елиминирането им от имунната система. Селективното блокиране на взаимодействията между PD-L1/PD-1 и PD-L1/CD80 засилва антитуморните имунни отговори и активирането на Т-клетките. Durvalumab не индуцира антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност.

Епидемиологични данни

Според данни на Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) броят на случаите на ДРБД през 2020 г. се оценява на 277 510. Заболеваемостта от ДРБД е най-висока в Източна Европа, Източна Азия и Западна Европа.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на durvalumab са анализирани в 1 клинично проучване.

ADRIATIC е многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване, което включва конкретно пациенти, които са без прогресия след химиолъчетерапия (CRT) на базата на платина. Durvalumab демонстрира статистически и клинично значимо подобрене на преживяемостта без прогресия (PFS), като намалява риска от прогресия или смърт с 24% в сравнение с плацебо. Оценената по Каплан-Майер медиана на PFS е 16,6 месеца в рамото на durvalumab в сравнение с 9,2 месеца в рамото на плацебо. Durvalumab демонстрира статистически и клинично значимо подобрене на общата преживяемост (OS) в сравнение с плацебо, като намалява риска от смърт с 27%. Оценената по Каплан-Майер медиана на OS е 55,9 месеца в рамото на durvalumab и 33,4 месеца в рамото на плацебо. Подгруповите анализи за PFS и OS показват запазване на ефекта от лечението в полза на durvalumab в сравнение с плацебо, в почти всички предварително определени подгрупи и фактори за стратификация.

Като цяло, нивата на качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL) се запазват и в двете рамена през 24-месечния период на лечение (измерени при използване на въпросниците EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-LC13), а лечението с durvalumab за период до 24 месеца не повлиява отрицателно функционирането на пациента или HRQoL поради свързани с лечението нежелани събития (НС, измерени чрез PRO-CTCAE). Повечето пациенти в рамената с durvalumab и плацебо имат НС (94,3% спрямо 88,30), повечето от степен 1 или 2. НС, които са с максимална степен 3 или 4, са докладвани при сходен процент пациенти във всяко от рамената на лечение (24,4% спрямо 24,2% съответно в рамената с durvalumab и плацебо). При пациентите, получаващи durvalumab, са докладвани числово повече сериозни НС, отколкото при пациентите, получаващи плацебо (съответно 29,8% спрямо 24,2%), повечето от които са оценени като несвързани с проучваното лечение.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за безопасност

Най-честите нежелани реакции включват радиационен пневмонит, хипотириозидизъм, сърбеж, хипертиреоидизъм.

Данни за сравнителни алтернативи

За лечение на пациенти с ЛС-ДРБД след CRT базирана на платина, понастоящем няма налична системна консолидираща терапия. Терапевтична алтернатива на durvalumab е стратегията „наблюдение и изчакване“.

Фармакоикономически показатели

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

Представена е една оценка на durvalumab като монотерапия за лечение на възрастни с дребноклетъчен рак на белия дроб в лимитиран стадий (ЛС-ДРБД), чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина – одобрен ранен достъп от HAS, Франция.

Приложен анализ

Проведени са анализи тип разход-полезност и разход-ефективност, при които крайните резултати по отношение на здравните ползи са представени под формата на добавени години живот с добро качество (QALY) и добавени години живот (LY), съответно.

Анализът е от перспективата на заплащащата институция – НЗОК. Избраният времеви хоризонт е до живот. Сравнителна алтернатива на durvalumab е плацебо (стратегия „наблюдение и изчакване“). Приложено е дисконтиране с 3,5% годишно за разходите и ползите. За оценка на разходната ефективност на оценяваната терапия е разработен модел на преход между състоянията.

Проведеният анализ разход-ефективност показва, че оценяваната здравна технология е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България. Резултатите от анализа разход-полезност представят durvalumab като стойностно неефективна терапия. И двата резултата се свързват с подобрене на преживяемостта и качеството на живот на пациентите.

Разходи, включени в анализа

В анализа са включени разходи за терапия с оценяваната здравна технология, разходи за сравнителните алтернативи, разходи за приложение, разходи за проследяване и контрол на заболяването, разходи за последваща терапия, разходи за нежелани събития, разходи за палиативни грижи.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Анализ на подгрупи

Неприложим.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът е проведен от гледна точка на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт на анализа на бюджетното въздействие е 5 години. Прогнозният брой пациенти, лекувани с durvalumab е 44 през първата година и 44 през петата година на анализа като са разработени два сценария – „свят с Imfinzi” и „свят без Imfinzi”.

Проведеният анализ на бюджетното въздействие демонстрира, че реимбурсирането на оценяваното терапевтично показание в Приложение 2 на ПЛС генерира допълнителен разход за НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Здравната технология durvalumab е човешко рекомбинантно моноклонално антитяло, имуноглобулин G1 капа (IgG1κ), което селективно блокира взаимодействието на лиганда на програмираната смърт 1 (PD-L1) с протеина на програмираната клетъчна смърт (PD-1) и клъстера на диференциацията (CD80). Експресията на PD-L1 е адаптивен имунен отговор, който помага на туморите да избегнат откриването и елиминирането им от имунната система. Селективното блокиране на взаимодействията между PD-L1/PD-1 и PD-L1/CD80 засилва антитуморните имунни отговори и активирането на Т-клетките. Durvalumab не индуцира антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност.

Проведеният анализ разход-ползност показва, че оценяваната здравна технология не е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България, докато резултатите от анализа разход-ефективност оценяват durvalumab като стойностно ефективна алтернатива. Приложението на durvalumab като монотерапия за лечение на възрастни с дребноклетъчен рак на белия дроб в лимитиран стадий (ЛС-ДРБД), чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина, подобрява преживяемостта на пациентите и добавя години живот с добро качество.

Според анализа на бюджетното въздействие добавянето на терапевтичното показание на Imfinzi в Приложение 2 на ПЛС води до допълнителен разход за НЗОК.