



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Rybrevant

350 mg (350 mg - 7 ml) concentrate for solution for infusion x 1 vial

INN amivantamab

Терапевтично показание	Rybrevant е показан в комбинация с карбоплатин и пеметрексед за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR.
Начало - край на процедурата	28.11.2024 – 28.11.2025
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 Rybrevant**

Здравен проблем

Ракът на белия дроб е злокачествено образуване, произхождащо основно от епителните клетки, които покриват дихателните пътища. Развитието на рак на белия дроб започва с промяната на здрави клетки в белия дроб, които започват да пролиферират неконтролируемо и да формират тумор, лезия или възел. Веднъж оформила се, злокачествената неоплазма може да метастазира, като клетки се отделят от основния тумор и посредством кръвта или лимфата се пренасят до други структури и органи в тялото. Хистологичният тип на НДРБД се определя от мястото на възникване в епителната тъкан на дихателните пътища. Различават се два основни хистологични типа: недребноклетъчен (80-85%) и дребноклетъчен (15-20%). Недребноклетъчният рак (НДРБД) се подразделя на сквамозен (плоскоклетъчен) карцином (~30% от случаите) и несквамозни подтипове - аденокарцином, който е най-разпространен и възниква от жлезистите клетки на епитела, както и едроклетъчен карцином.

Рецепторът на епидермален растежен фактор (EGFR) е протеин на повърхността на клетките, който участва в регулирането на клетъчния растеж и делене, и е кодиран от гена EGFR. Мутации в EGFR, обикновено се срещат в екзони 18-21. Близко 90% от генетичните изменения в EGFR при НДРБД са делеции в екзон 19 (ex19del) и субституционна мутация L858R в екзон 21. Инсерции в екзон 20, известни като EGFR ex20ins, са специфичен вид мутации в EGFR предизвикващи конформационна промяна в структурата на рецептора. Това води до непрекъснато активиране на сигналния път на EGFR, дори при липса на неговия лиганд, EGF. Нерегулираната сигнализация стимулира клетъчната пролиферация и оцеляване, подпомагайки развитието на онкогенеза.

НДРБД в ранен стадий често е безсимптомен и поради това пациентите са в риск от забавяне на диагностицирането, което се отразява на честотата на излекуване и на преживяемостта. Симптомите на НДРБД включват задух, кашлица, болка или дискомфорт в гърдите, загуба на апетит, хрипове и умора. Ако ракът се е разпространил в костите, там може да се усеща болка, а при наличие на мозъчни метастази се срещат и неврологични симптоми. В повечето случаи групата пациенти с EGFR ex20ins-позитивен НДРБД обхваща жени, непущачи и диагностицирани с метастатично заболяване на приблизително 60-годишна възраст.

Всички случаи на EGFR ex20ins са открити при пациенти с аденокарцином. Туморите, положителни за EGFR ex20ins, са по-агресивни, което води до по-бърза прогресия на заболяването. В допълнение, конвенционалните тирозин киназните инхибитори, използвани като целеви терапии при EGFR-позитивен НДРБД, не са ефикасни за EGFR ex20ins-позитивен НДРБД.

Rybrevant (amivantamab), е изцяло човешко IgG1-базирано EGFR-MET биспецифично антитяло, с активност за насочване на имунните клетки да таргетират тумори с активиращи мутации на EGFR, като делеции в екзон 19, L858R субституция и инсерционни мутации в екзон 20. Amivantamab се свързва с екстрацелуларните домейни на



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



EGFR и MET. Той прекъсва сигнализиращите функции на EGFR и MET чрез блокиране на свързването на лиганда и чрез увеличаване на разграждането на EGFR и MET, като по този начин предотвратява нарастването на тумора и прогресията.

Епидемиологични данни

По данни от 2022 г. на GLOBOCAN, в България са отчетени 3 966 нови случая на рак на белия дроб. Сред заболялите има 2 916 мъже и 1 050 жени. Резултатите категоризират рака на белия дроб като втори по честота (12,1% от всички злокачествени заболявания) и първи по смъртност с 3 435 смъртни случая през 2022 г. (18,3% от всички ракови заболявания), както при мъжете, така и при жените.

Данни за ефикасност

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

PAPILLON е фаза III, рандомизирано, отворено проучване, оценяващо ефикасността и безопасността на комбинацията от amivantamab и химиотерапия спрямо самостоятелна химиотерапия при пациенти с локално напреднали и метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с EGFR ex20ins.

Първичната крайна точка на изследването е преживяемостта без прогресия (PFS), която е постигната в рамките с amivantamab + химиотерапия, демонстрирайки медианна стойност от 11,4 месеца в сравнение с 6,7 месеца при пациентите, лекувани само с химиотерапия. Лечението с amivantamab+химиотерапия значително намалява риска от прогресия на заболяване или смърт с 60% в сравнение със самостоятелната химиотерапия. Статистически значимо подобрение на оценената от изследователя честота на общ отговор (ORR) се наблюдава при amivantamab+химиотерапия в сравнение с химиотерапията. При медианна продължителност на проследяването от 14,9 месеца отговорите се запазват при 62% от потвърдените респондери в рамките с amivantamab+химиотерапия спрямо 39% от потвърдените респондери в рамките с химиотерапия. Amivantamab+химиотерапия се свързва с по-дълга медианна продължителност на отговора (mDoR), спрямо химиотерапията сред всички отговорили (съответно 13,5 месеца спрямо 6,8 месеца).

При междинния анализ на общата преживяемост (OS) се наблюдава силна тенденция към подобряване на OS в рамките с amivantamab+химиотерапия. По отношение на показателя време до симптоматична прогресия, при 62% от пациентите, лекувани с amivantamab+химиотерапия, и при 55% от пациентите, лекувани само с химиотерапия, не настъпват събития след 18 месеца. Лечението с amivantamab+химиотерапия води до значително намаляване с 51% на риска от прогресия или смърт след първата последваща терапия в сравнение с химиотерапията. Медианата на времето до последваща терапия е почти два пъти по-дълга за пациентите в рамките с amivantamab+химиотерапия (17,7 месеца), отколкото за тези в рамките с химиотерапия (9,9 месеца).

Данни за безопасност



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Най-честите нежелани реакции от всички степени са обрив (83%), неутропения (57%), токсичност за ноктите (53%), реакции, свързани с инфузията (51%), умора (43%), стоматит (39%), гадене (43%), тромбоцитопения (40%), запек (40%), оток (40%), намален апетит (33%), хипоалбуминемия (32%), повишена аланин аминотрансфераза (26%), повишена аспартат аминотрансфераза (23%), повръщане (22%) и хипокалиемия (20%).

Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителни алтернативи на amivantamab+carboplatin+pemetrexed са избрани платина-базирана химиотерапия (cisplatin/carboplatin+pemetrexed), osimertinib, erlotinib, afatinib.

Сравнителни алтернативи в анализа на бюджетното въздействие се явяват: osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib, системна химиотерапия: cisplatin/carboplatin+gemcitabine±bevacizumab; carboplatin+paclitaxel±bevacizumab; cisplatin+vinorelbine; cisplatin(carboplatin)+pemetrexed; paclitaxel+gemcitabine; paclitaxel+vinorelbine; nab-paclitaxel+carboplatin, монокимиотерапия: vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel.

Фармакоикономически показатели

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

Представени са две оценки на amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR: положителна оценка за разрешаване на ранен достъп от HAS, Франция, (подлежи на преразглеждане), а CADTH, Канада препоръчва реимбурсирането на Rybrevant при определени условия.

Приложен анализ

Проведени са анализи 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, като са разработени два сценария. Сравнителни алтернативи на amivantamab+carboplatin+pemetrexed в основния анализ са представените като процентно разпределение на терапевтични режими carboplatin+pemetrexed и cisplatin+pemetrexed. В допълнителния сценарий процентното разпределение е между монотерапиите osimertinib, erlotinib и afatinib. Приложено е дисконтиране с 3,5% годишно за разходите и ползите. За оценка на разходната ефективност на оценяваната терапия е разработен модел на преживяемостта.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Резултатите от основния анализ показват, че спрямо сравнителното рамо, включващо процентно разпределение между терапевтичните режими carboplatin+pemetrexed и cisplatin+pemetrexed, оценяваната здравна технология е стойностно-ефективна при изборния праг на рентабилност за България. В допълнителния сценарий, amivantamab в комбинация с carboplatin и pemetrexed отново се явява стойностно-ефективната алтернатива. Лечението с оценявания терапевтичен режим води до значимо 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 медицински услуги при проследяване на заболяването по здравни състояния, разходи за нежелани събития, разходи за последващо лечение, разходи за последващо лечение, разходи за палиативни грижи.

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. Резултатите от проведения анализ са представени под две форми – разходи при 100% интензивност на приложените дози и разходи при различна интензивност на приложените дози. Прогнозният брой пациенти е 16 през първата година и 22 през петата година на анализа като са разработени два сценария – „свят с Rybrevant” и „свят без Rybrevant”.

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 Rybrevant (amivantamab) е изцяло човешко IgG1-базирано EGFR-MET биспецифично антитяло, с активност за насочване на имунните клетки да таргетират тумори с активиращи мутации на EGFR, като делеции в екзон 19, L858R субституция и инсерционни мутации в екзон 20. Amivantamab се свързва с екстрацелуларните домейни на EGFR и MET. Той прекъсва сигнализиращите функции на EGFR и MET чрез блокиране на свързването на лиганда и чрез увеличаване на разграждането на EGFR и MET, като по този начин предотвратява нарастването на тумора и прогресията.

Проведените анализи показват, че оценяваната здравна технология amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR е стойностно-



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ефективна при избрания праг на рентабилност за България и в двата разработени сценария. Терапията с amivantamab в комбинация с карбоплатин и пеметрексед води до подобрена преживяемост и добавени години живот с добро качество в сравнение с алтернативите.

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