



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Terkinly

48 mg (60 mg/ ml - 0,8 ml) solution for injection x 1 vial

INN epcoritamab

Терапевтично показание	Terkinly като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (follicular lymphoma, FL) след две или повече линии на системна терапия.
Начало - край на процедурата	24.06.2025 – 23.12.2025
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 Terkinly**

Здравен проблем

Лимфомите са група ракови заболявания, които засягат клетките в лимфните възли и други органи на лимфната система. Съществуват два основни вида лимфоми – лимфом на Ходжкин (засяга лимфоцитите, включва специфични клетки, наречени Reed-Steinbeg клетки), и неходжкинов лимфом (NHL). NHL е хетерогенна група от лимфопролиферативни злокачествени заболявания, които могат да произхождат от В-клетки, Т-клетки или NK-клетки, въпреки че Т-клетъчните и NK лимфомите са много редки.

NHL биват индолентни и неиндолентни. Неиндолентните лимфоми се развиват и се разпространяват бързо, което води до по-бързо протичане на заболяването, докато индолентните прогресират бавно и имат по-малко признаци и симптоми при диагностицирането им. Неиндолентните лимфоми включват дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL), мантелноклетъчен лимфом (MCL) и други по-рядко срещани подтипове. Индолентните лимфоми включват маргиналнозонови (MZL), първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом и фоликуларен лимфом (FL), който е най-често срещаният подтип на индолентен лимфом.

FL е вторият най-често срещан подтип на NHL, представляващ приблизително 20-30% от случаите и е нелечимо (при малък брой пациенти е в ограничен стадий) злокачествено заболяване с имунна дисфункция, което възниква от В-лимфоцитите. Често се характеризира с многобройни рецидиви на скъсяващи се интервали без прогресия, което води до все по-агресивно заболяване.

Пациентите с FL обикновено се диагностицират в зряла възраст, като средната възраст на поставяне на диагнозата е 64 години. Точната диагноза е важна за разграничаване на подтиповете на NHL, тъй като възможностите за лечение и резултатите варират значително между различните лимфоми.

Ercoritamab е подкожно, хуманизирано биспецифично IgG1 антитяло, което се свързва със специфичен екстрацелуларен епитоп на CD20 върху В-клетки и с CD3 върху Т-клетки. Активността на еrcoritamab зависи от едновременното участие на CD20-експресиращи ракови клетки и CD3-експресиращи ендogenous Т-клетки от еrcoritamab, които индуцират специфично Т-клетъчно активиране и Т-медирано унищожаване на CD20-експресиращите клетки. Fc-фрагментът на еrcoritamab е модифициран (заглушен), за да се предотвратят таргет-независимите имунни ефекти, като антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), комплемент-зависима клетъчна цитотоксичност (CDC) и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (ADCP). Лекарственият продукт е разработен така, че да се сведе до минимум рискът от предизвикване на образуване на антитела срещу еrcoritamab или синдром на освобождаване на цитокини.

Епидемиологични данни

FL засяга приблизително 3,7 на 10 000 души в Европейския съюз (ЕС), което е под нивото от 5 на 10 000 за определение като рядко заболяване. В проучването EURO CARE-5



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



се съобщават данни за преживяемостта при FL в 29 европейски държави. С помощта на 42 регистъра на раковите заболявания, са използвани модели на смесено лечение за оценка на очакваната продължителност на живота при фатални случаи (LEF), която е повече от 5 години за пациентите с FL на възраст 15-64 години, като намалява и за двата пола при пациентите на възраст >54 години.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на еpcoritamab е анализиран в 1 клинично проучване.

EPCORE NHL-1 е фаза 1/2, еднораменно, многоцентрово, отворено проучване с ескалация на дозата/разширяване на дозата при пациенти с рецидивирал, прогресиращ и/или рефрактерен зрял В-клетъчен лимфом. При 128 пациенти с рецидивирал или рефрактерен (R/R) FL честотата на общия отговор (ORR) е 82%. ORR е бил до голяма степен постоянен във всички предварително определени подгрупи. ORR при пациенти на 3L е 89%, докато ORR при пациенти без предшестваща Т-клетъчната терапия с химерен антигенен рецептор (CAR-T) е 83%. ORR е 74% при пациенти, които са били рефрактерни на последната си антилимфомна терапия. Общо 80 пациенти (62,5%) са постигнали пълен отговор (CR). Медианната стойност на продължителност на отговора (DOR) не е достигната след медианно проследяване от 14,8 месеца, а 68,7% от отговорилите са останали в състояние на отговор към терапията на 12 месеца. По подобен начин медианната продължителност на CR не е достигната след медианно проследяване от 13,4 месеца, а 82,2% остават в CR на 12 месеца. Еpcoritamab забавя прогресията на заболяването с медиана от 15,4 месеца и почти 60% от пациентите са били свободни от прогресия на 12 месеца (59,3%). Медианата на OS не е достигната. Дванадесетмесечната обща преживяемост (OS) е 81,1%, а 18-месечната OS е 70,2%. Пациентите, лекувани с еpcoritamab, имат повишено качество на живот, измерено чрез системите за оценка FACTLym и FACT-G. Проведено е индиректно сравнение спрямо mosunetuzumab, като няма значима разлика за ORR и CR.

Данни за безопасност

Най-често срещаните нежелани събития, свързани с лечението са реакция на мястото на инжектиране, умора, периферен оток, пирексия, инфекции, кашлица, констипация, главоболие, синдром на освобождаване на цитокини, неутропения.

Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителна алтернатива на еpcoritamab е избран mosunetuzumab.

Фармакоикономически показатели

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



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Към момента на изготвяне на доклада не са открити публикувани оценки на здравната технология ерсоритамаб като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (follicular lymphoma, FL) след две или повече линии на системна терапия, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване.

Приложен анализ

Проведени са анализ разход-ползност и анализ 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 ерсоритамаб е mosunetuzumab. Приложено е дисконтиране с 3,5% годишно за разходите и ползите. За оценка на разходната ефективност на оценяваната терапия е разработен модел на преживяемостта.

Проведеният анализ показва, че оценяваната здравна технология е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България и води до по-дълъг престой в състояние „без прогресия“ и по-висока средна преживяемост в сравнение с mosunetuzumab.

Разходи, включени в анализа

В анализа са включени разходи за терапия с оценяваната здравна технология, разходи за сравнителната алтернатива, разходи за приложение, разходи за медицински дейности, свързани с контрол и проследяване на заболяването, разходи за нежелани събития и разходи за палиативни грижи.

Анализ на подгрупи

Не са провеждани анализи на подгрупи.

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 е 5 през първата година и 6 през петата година на анализа, като са разработени два сценария – „свят с Terkinly“ и „свят без Terkinly“.

Проведеният анализ на бюджетното въздействие показва, 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 Terkinly (ercoritamab) е хуманизирано биспецифично IgG1 антитяло, което се свързва със специфичен екстрацелуларен епитоп на CD20 върху B-



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



клетки и с CD3 върху Т-клетки. Активността на ерсоритамаб зависи от едновременното участие на CD20-експресиращи ракови клетки и CD3-експресиращи ендогенни Т-клетки от ерсоритамаб, които индуцират специфично Т-клетъчно активиране и Т-медирано унищожаване на CD20-експресиращите клетки. Fc-фрагментът на ерсоритамаб е модифициран (заглушен), за да се предотвратят таргет-независимите имунни ефекти, като анти тяло-зависима клетъчна цитотоксичност, комплемент-зависима клетъчна цитотоксичност и анти тяло-зависима клетъчна фагоцитоза.

Проведените анализи разход-полезност и разход-ефективност показват, че оценяваната здравна технология ерсоритамаб е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България, и води до по-висока средна преживяемост и по-дълъг период в състояние „без прогресия“ като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (follicular lymphoma, FL) след две или повече линии на системна терапия при сравнение с mosumetuzumab.

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