



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Keytruda

25 mg/ml - 4 ml concentrate for solution for infusion x 1 vial

INN pembrolizumab

Терапевтично показание	Keytruda, в комбинация с карбоплатин и паклитаксел, е показан за лечение от първа линия на първично авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни, които са кандидати за системна терапия.
Начало - край на процедурата	23.06.2025 – 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 Keytruda**

Здравен проблем

Ендометриалният карцином е най-често срещаното гинекологично раково заболяване в развитите страни и се характеризира с неконтролируема пролиферация на епителни клетки в ендометриума. 95% от случаите на рак на матката възникват в епителните клетки на ендометриума. Саркомите на матката са злокачествени заболявания, които се развиват от мускулните клетки в миометриума или в съединителната тъкан на стромата. Ендометриалният карцином от своя страна най-често произлиза от жлезистите клетки в мукозния слой на матката.

Не е ясна причината за развитие на ендометриален карцином. Съществуват редица рискови фактори, асоциирани с появата на заболяването, които включват медицинска и фамилна история, наличие на различни мутации, хормонална терапия, начин на живот и фактори, свързани с околната среда. По-конкретно, ендометриална хиперплазия, фамилна анамнеза за ендометриален карцином или синдром на Lynch, мутации в определени гени, липса на раждания или малко раждания, ранна менструация или късна менопауза са идентифицирани като рискови фактори за ендометриален карцином. Повишените нива на естроген, включително естрогенна терапия или лечение с модификатори на естрогенните рецептори, висок индекс на телесната маса/наднормено тегло и заседнал начин на живот или липса на физическа активност допълнително допринасят за риска от развитие на ендометриален карцином. Ендометриоидните аденокарциноми са най-често срещаният хистологичен вид ендометриален карцином и представляват 75% от случаите.

На база клинични и ендокринни характеристики ендометриалният карцином се разделя на два подтипа. Тип 1 (80-90% от всички случаи), асоцииран е с високи нива на естроген в кръвта и най-често е ендометриоиден аденокарцином. Туморите тип 2 са предимно серозни карциноми, които са агресивни и не зависят от нивата на естроген.

Повечето случаи на рак на ендометриума се диагностицират в ранен стадий (~80% в стадий I), когато ракът все още е ограничен в матката. Напредналите стадии (стадий III/IV), когато ракът се е разпространил регионално или в други отдалечени части на тялото, се свързват с по-лоша прогноза.

Необичайно вагинално кървене е един от най-често срещаните симптоми при рак на ендометриума. Могат да се появят и вагинално течение и инфекция на матката. Прекомерната загуба на кръв води до анемия при над 50% от пациентките при диагностициране и последващите симптоми включват умора, слабост, главоболие, нерегулярен сърдечен ритъм, замаяност и задух. Анемията също така води до увеличаване на туморната хипоксия и хромозомна нестабилност, което води до повишаване на честотата на мутациите и агресивността на тумора. Доказано е, че наличието на анемия има отрицателно влияние върху клиничните резултати при няколко други вида рак, включително рак на шийката на матката.

Keytruda (pembrolizumab) представлява хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва към рецептор-1 на програмираната клетъчна смърт (PD-1) и блокира



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2 лигандите. Рецепторът PD-1 е негативен регулатор на активността на Т-клетките, включен в контрола на Т-клетъчния имунен отговор. Pembrolizumab потенцира Т-клетъчните отговори, включително антитуморните отговори чрез блокиране на свързването на PD-1 с PD-L1 и PD-L2, които се експресират от антиген-представящите клетки и може да бъдат експресирани от туморни или други клетки в туморната микросреда.

Епидемиологични данни

Globocan съобщава за 1 186 нови случая на рак на матката в България през 2022 г., което представлява 3,6% от новодиагностицираните онкологични заболявания и поставя рака на матката на осмо място по честота. Петгодишното разпространение е 4 416 души или 4,9 на 100 000 жени.

Данни за ефикасност

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

NRG-GY018 е фаза 3, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване за оценка на лечението с pembrolizumab спрямо плацебо, всяко в комбинация с paclitaxel и carboplatin, при пациентки на възраст ≥ 18 години с новодиагностициран, измерим ендометриален карцином в стадий III или стадий IVA, или стадий IVB, или рецидивиращ ендометриален карцином, със или без измеримо заболяване. Съгласно протокола на проучването е допустимо да се замени docetaxel или paclitaxel с частици, свързани с протеини, за инжекционна суспензия при пациенти, които са имали реакция към paclitaxel с неуспех от повторна употреба (или с невъзможност за повторна употреба). Определен е изходният статус на туморите - със способност за поправка на несъответствията (pMMR) и с дефицит на поправка на несъответствията (dMMR). Пациентите са рандомизирани в отношение 1:1 в следните терапевтични групи: рамо 1 - плацебо плюс химиотерапия (комбинирана фаза), последвана от монотерапия с плацебо (поддържаща фаза) и рамо 2 - pembrolizumab плюс химиотерапия (комбинирана фаза), последвана от монотерапия с pembrolizumab (поддържаща фаза).

Проучвателна крайна точка в подкрепа на резултатите за ефикасност е времето от рандомизацията до прогресията на заболяването (PFS2) според оценка на изследователя или до летален изход (което от двете настъпи първо) при последваща противотуморна терапия. Лечението с pembrolizumab плюс химиотерапия осигурява статистически значимо и клинично значимо подобрене на PFS в сравнение с лечението с плацебо плюс химиотерапия в популациите с pMMR и dMMR. Медианата на PFS е по-висока в групата с pembrolizumab плюс химиотерапия в сравнение с групата с плацебо плюс химиотерапия (13,1 спрямо 8,7 месеца). При pMMR популацията, процентът на PFS е по-висок в групата с pembrolizumab плюс химиотерапия в сравнение с групата с плацебо плюс химиотерапия след 12 месеца (52,0% спрямо 29,5%) и след 18 месеца (43,8% спрямо 20,8%).

При dMMR популацията, процентът на PFS е по-висок в групата с pembrolizumab плюс химиотерапия в сравнение с групата с плацебо плюс химиотерапия след 12 месеца (73,0% спрямо 40,0%) и след 18 месеца (65,2% спрямо 32,9%). Отношението на риска (HR)



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



за PFS2 въз основа на оценката на изследователя в популацията с pMMR е 0,68 в полза на групата с pembrolizumab плюс химиотерапия, което представлява 32% намаление на риска от прогресия или летален изход при последваща противотуморна терапия. Медианата на PFS2 при pMMR е 27,96 месеца за лечение с pembrolizumab плюс химиотерапия и 19,32 месеца за лечение с плацебо плюс химиотерапия. HR за PFS2 въз основа на оценката на изследователя в популацията с dMMR е 0,31, в полза на групата с pembrolizumab плюс химиотерапия, което представлява 69% намаление на риска от прогресия или летален изход при последваща противотуморна терапия.

Качеството на живот се оценява чрез физическа функция и умора по скалата FACT-Ep TOI и PROMIS (кратка форма). Началните резултати за FACT-Ep TOI в популацията с pMMR са сходни и за двете терапевтични групи. На 18-ата седмица и при двете терапевтични групи се наблюдава леко влошаване на оценките. По-малки намаления настъпват в групата с плацебо плюс химиотерапия в сравнение с групата с pembrolizumab плюс химиотерапия.

Данни за безопасност

Както при популациите с pMMR, така и с dMMR, честотата на нежелани събития и нежелани събития, свързани с лечението като цяло е сходна между групите с pembrolizumab плюс химиотерапия и плацебо плюс химиотерапия. Най-честите нежелани реакции (>10%) след приложение на pembrolizumab, докладвани от клинични изпитвания с други индикации, са умора (22%), пруритус (15%), обрив (13%), диария (12%) и гадене (10%).

Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителна алтернатива на pembrolizumab в комбинация с carboplatin и paclitaxel, е избрана комбинацията carboplatin + paclitaxel самостоятелно.

Фармакоикономически показатели

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

Представени са 3 оценки на pembrolizumab в комбинация с carboplatin и paclitaxel, за лечение от първа линия на първично авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни, които са кандидати за системна терапия, извършени от държавни институции за целите на друга национална система за здравеопазване. Това са положителни оценки от IQWiG (Германия), NICE (Великобритания) и HAS (Франция).

Приложен анализ



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Проведен е анализ тип разход-ползност 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 pembrolizumab е carboplatin+paclitaxel. Приложено е дисконтиране с 3,5% годишно за разходите и ползите. За оценка на разходната ефективност на оценяваната терапия е разработен модел на преживяемост (PSM).

Проведеният анализ показва, че оценяваната здравна технология е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България и води до подобрение на преживяемостта и качеството на живот на пациента.

Разходи, включени в анализа

В анализа са включени разходи за терапия с оценяваната здравна технология, разходи за сравнителната алтернатива, разходи за приложение, разход за медицински услуги при последяване и контрол на заболяването, разходи за контрол на нежелани събития, 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. Прогнозният брой пациенти е 29 през първата година и 81 през петата година на анализа, като са разработени два сценария – „свят с Keytruda” и „свят без Keytruda”.

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

Заклучение

Здравната технология Keytruda (pembrolizumab) представлява хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва към рецептор-1 на програмираната клетъчна смърт (PD-1) и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2 лигандите. Рецепторът PD-1 е негативен регулатор на активността на Т-клетките, включен в контрола на Т-клетъчния имунен отговор. Pembrolizumab потенцира Т-клетъчните отговори, включително антитуморните отговори чрез блокиране на свързването на PD-1 с PD-L1 и PD-L2, които се експресират от антиген-представящите клетки и може да бъдат експресирани от туморни или други клетки в туморната микросреда.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Проведените анализи разход-полезност и разход-ефективност показват, че оценяваната здравна технология е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България. Приложението на pembrolizumab в комбинация с carboplatin и paclitaxel, за лечение от първа линия на първично авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни, които са кандидати за системна терапия подобрява преживяемостта и добавя години живот с добро качество в сравнение с алтернативата carboplatin+paclitaxel.

Резултатите от анализа на бюджетното въздействие показват, че добавянето оценяваното показание в Приложение 2 на ПЛС ще доведе до допълнителен разход за НЗОК.