



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 акситиниб е показан за лечение от първа линия авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни.
Начало - край на процедурата	05.09.2025 – 19.12.2025
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

Бъбречноклетъчният карцином (БКК) е рядко срещан тумор, с честота между 2-3% от всички злокачествените новообразувания сред възрастни. БКК представлява най-разпространения хистологичен вариант на бъбречен карцином, обхващащ приблизително 80–90% от всички случаи. Тъканта, от която произхожда БКК е проксималният бъбречно-тубуларен епител. Характеризират различни морфологични подтипове - светлоклетъчен (80%-90% от случаите) и несветлоклетъчен с подтипове папиларен, хромофобен и редки видове БКК. Заболяването се развива в епителния слой на проксималните бъбречни каналчета, които съставляват филтриращата система на бъбреците.

БКК често протича индолентно или безсимптомно (25–35% от случаите) и може да остане клинично латентен за значителен период от естествения си ход. Класическата триада – хематурия, болка в поясната област и палпируема абдоминална маса – се наблюдава едва при около 10% от пациентите и обикновено е индикатор за напреднало заболяване. Диагнозата често се поставя инцидентно при ултразвуково или образно изследване, извършено по друг повод. БКК е тумор с честа поява на паранеопластични синдроми, включително хиперкалциемия, еритроцитоза и неметастатична чернодробна дисфункция (синдром на Stauffer), полиневромиопатия, амилоидоза, анемия, треска, кахексия, загуба на тегло, дерматомиозит, повишена скорост на утаяване на еритроцитите и хипертония. Освобождаването на цитокини от тумора (напр. интерлевкин (IL)-6, еритропоетин, азотен оксид) причинява тези паранеопластични състояния. Контролът върху симптоматиката и/или корекцията на биохимичните аномалии често настъпват в резултат на ефективно лечение на първичния тумор или метастатичните лезии.

БКК се среща около 50% по-често при мъжете, като най-засегнати са лицата на възраст около 65 години. При поставяне на диагнозата около 20%-30% от болните са в метастазирал стадий. Въпреки наличието на множество терапевтични възможности, само 40–50% от пациентите с метастатично заболяване могат да преминат към втора линия на терапия след неуспех на първа линия, като прогресията на този етап често се съпровожда от допълнително влошаване на качеството на живот и прогнозата.

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.

Епидемиологични данни

Според бюлетина на НЦОЗА, през 2022 г. са регистрирани общо 22 483 случая на злокачествени новообразувания в пикочната система, от които 15 224 при мъже и 7 259 при



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



жени. Фактологическата заболеваемост на 100 000 души се равнява на 34.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на pembrolizumab са анализирани в 3 клинични проучвания.

KEYNOTE-035 е открито, с едно рамо, фаза Ib проучване на pembrolizumab в комбинация с axitinib при пациенти с авансирал БКК, които не са получавали предходна системна терапия. Проучването има 2 фази – фаза на определяне на дозата – от септември 2014 г. до март 2015, включва 11 пациенти, и фаза на разширяване на дозата – от юни 2015 г. до октомври 2015, включва 41 пациенти. Фазата на определяне на дозата е продължила максимум до 6 месеца, като всеки цикъл е с продължителност 21 дни. Във фазата на разширяване на дозата максималният брой цикли за лечение с axitinib е бил 64, а с pembrolizumab - 56.

Първичната крайна точка е оценената от изследователя токсичност, ограничаваща дозата през първите два цикъла (6 седмици), за да се оцени максималната поносима доза и препоръчителната доза за втората фаза. От 38-те пациенти, които са останали живи, 30 (78,9%) са били пациенти с предходен отговор към терапията, а 11 (28,9%) са продължавали терапията по протокола. Общата преживяемост (OS) по Международния консорциум за база данни за метастатичен БКК (IMDC) показва 3-годишна преживяемост от 87,5% при пациенти с благоприятен риск, 81,6% при междинен риск и 75,8% при междинен + неблагоприятен риск.

Медианата на преживяемост без прогресия (PFS) е 23,5 месеца, като 27,7% от пациентите са останали без прогресия на 3-тата година. Честотата на обективния отговор (ORR) възлиза на 73,1%. Пет пациенти са постигнали пълен отговор, като всички са останали живи; трима са били все още на лечение (един на pembrolizumab, един на axitinib и един на комбинация axitinib+pembrolizumab (повторно назначена след прогресия при axitinib като монотерапия)), а двама пациенти са прекратили терапията към момента на събиране на данни и анализ.

KEYNOTE-426 е открито рандомизирано проучване фаза III, оценяващо ефикасността и безопасността на pembrolizumab в комбинация с axitinib срещу sunitinib при 861 възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен БКК. Те са рандомизирани да получават или комбинация от pembrolizumab+axitinib, или sunitinib като монотерапия. Пациентите, включени в изпитването, получават или pembrolizumab в доза 200 mg на 3 седмици (Q3W) в комбинация с перорален axitinib в доза 5 mg два пъти дневно (BID), или самостоятелно перорален sunitinib в доза 50 mg дневно (QD).

Първични крайни точки са обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS). При медиана на проследяване от приблизително 67,0 месеца, медианата на PFS е 15,7 месеца в комбинационната група срещу 11,1 месеца при групата със sunitinib, което съответства на 31% намаление на риска от прогресия или смърт. Аналогично, медианата на общата преживяемост (OS) също е в полза на комбинацията – 47,2 месеца срещу 40,8 месеца при sunitinib, което представлява 16% намаление на риска от летален изход. ORR също е значително по-висок сред пациенти, лекувани с комбинацията – 60,6% спрямо 39,6% при



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



sunitinib. Медианата на DOR е 23,6 месеца в комбинационната група срещу 15,3 месеца в групата на sunitinib. След 60 месеца от началото на лечението, 26,0% от пациентите в комбинационната група запазват отговор към терапията, в сравнение със 14,4% при sunitinib.

Оценката на качеството на живот чрез въпросника EORTC QLQ-C30 в началото на лечението показва сходни изходни стойности между двете групи (средно $70,9 \pm 21,0$ при pembrolizumab + axitinib спрямо $72,1 \pm 20,6$ при sunitinib). Промяната до 30-та седмица, измерена чрез скалата за глобален здравен статус, демонстрира влошаване и в двете групи, но с различна степен: -4,05 при pembrolizumab + axitinib и -2,35 при sunitinib.

KEYNOTE-427 е открито, фаза II проучване, с едно рамо, оценяващо ефикасността и безопасността на pembrolizumab самостоятелно при възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен БКК в две групи: Кохортата А се състои от пациенти със светлоклетъчен БКК (Сбкк); Кохортата В се състои от пациенти с несветлоклетъчен БКК (нБКК). Pembrolizumab се прилага в доза от 200 mg Q3W и продължава до 35 дози (приблизително 24 месеца) или до прогресия.

ORR (като първична крайна точка) е 36,4% при 110 пациенти със сБКК и 26,7% при 165 пациенти с нБКК. Медианата на продължителност на отговора (DoR) е 18,9 месеца при сБКК и 29,0 месеца при нБКК. Честотата на контрол на заболяването (DCR) достига 58,2% при сБКК и 43,0% при нБКК. Медианата на PFS е 7,1 месеца при сБКК и 4,2 месеца при нБКК, докато медианата на OS е съответно 40,7 месеца и 29,9 месеца.

Данни за безопасност

По данни от KEYNOTE-426 най-често регистрираните нежелани събития включват остро бъбречно увреждане, пневмонит, цереброваскуларни инциденти, дехидратация и повишени стойности на чернодробни ензими. По данни от KEYNOTE-427, най-честите нежелани реакции в групата от пациенти със сБКК и групата с нБКК са сходни - умора, пруритус, артралгия, диария, кашлица и гадене. Често се съобщават и кожни прояви – сухота на кожата, макулопапулозен обрив и сърбеж, като сърбежът е особено изразен при пациенти сБКК (37,3% срещу 22,4% при нБКК).

Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителни алтернативи на pembrolizumab+axitinib са избрани avelumab+axitinib, nivolumab+ipilimumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib.

Фармакоикономически показатели

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

Представени са 4 оценки на pembrolizumab в комбинация с акситиниб за лечение от първа линия авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни. Оценката на HAS



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



(Франция) определя умерена клинична добавена полза от комбинацията pembrolizumab+axitinib в сравнение със sunitinib при лечение на първа линия на напреднал СББК или със светлоклетъчен компонент. Според IQWiG (Германия) има доказани положителни ефекти и добавени ползи на pembrolizumab в комбинация с axitinib спрямо sunitinib за даденото показание. SMC (Шотландия) препоръчва оценяваната терапия само при определени условия. NICE (Великобритания) не дава положително становище за реумбурсиране на Keytruda в комбинация с axitinib за дадената индиакция.

Приложен анализ

Проведени са анализи 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. Сравнителни алтернативи на pembrolizumab+axitinib са първа линия таргетна терапия със sunitinib или pazopanib и имунотерапия с nivolumab+ipilimumab. 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 не е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България, но добавеният разход за терапия с pembrolizumab+axitinib се свързва със значимо подобрене на преживяемостта и качеството на живот на пациентите в сравнение с алтернативите sunitinib и pazopanib.

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, разходи за нежелани събития, разходи за последващо лечение, разходи за палиативни грижи.

Анализ на подгрупи

Резултатите от анализа на подгрупата с междинен/неблагоприятен прогностичен риск, според критериите на IMDC, която обхваща приблизително 60% от всички пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином, показват, че pembrolizumab+axitinib спрямо nivolumab+ipilimumab е икономически обоснована терапевтична алтернатива.

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 48 през първата година и 67 през петата година на анализа като са разработени два сценария – „свят с Keytruda” и „свят без Keytruda”.

Проведеният анализ на бюджетното въздействие демонстрира, че реимбурсирането на оценяваното терапевтично показание в Приложение 2 на ПЛС ще генерира допълнителен



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



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.

Проведените анализи разход-ползност и разход-ефективност показват, че оценяваната здравна технология не е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България спрямо алтернативите sunitinib и pazopanib, но резултатите от анализа на подгрупата с междинен/неблагоприятен прогностичен риск, която обхваща приблизително 60% от всички пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином, показват, че pembrolizumab+axitinib спрямо nivolumab+ipilimumab е икономически обоснована терапевтична алтернатива. Приложението на pembrolizumab в комбинация с axitinib за лечение от първа линия авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни подобрява преживяемостта и добавя години живот с добро качество.

Според анализа на бюджетното въздействие добавянето на терапевтичното показание на Keytruda в Приложение 2 на ПЛС ще доведе до допълнителен разход за НЗОК.