



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 флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия е показана за лечение от първа линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-негативен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 1 .
Начало - край на процедурата	08.04.2024 г. - 13.12.2024 г.
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

Ракът на стомаха се развива от лигавицата на стомаха и включва всяко злокачествено новообразувание, което възниква в областта, простираща се между гастроезофагеалната връзка и пилора. Развитието обикновено минава през бавен процес от предракови състояния, при които се забелязват последователни хистопатологични промени в стомашната лигавица, като: атрофичен гастрит със загуба на париетални клетки, чревна метаплазия и дисплазия, водещи до раково образуване. Аденокарциномите на гастроезофагеалната връзка се развиват в долната част на хранопровода, която се свързва със стомаха, вследствие на поетапен процес в резултат на хроничното излагане на плоскоклетъчния епител на стомашното съдържание. Това води до кардиална метаплазия, която е първата необходима стъпка в процеса на преминаване от гастроезофагеална рефлуксна болест към аденокарцином.

Ракът на стомаха е 5-тото най-често срещано онкологично заболяване в света с > 1 млн нови случаи годишно. Тъй като често се диагностицира в напреднал стадий, смъртността е висока. Честотата на рака на стомаха е 2 пъти по-висока при мъжете, отколкото при жените. Рисковите фактори, предразполагащи към развитие на рак на стомаха, са: инфекция с *H. pylori*, пол, затлъстяване, тютюнопушене, неправилно хранене и консумация на алкохол, както и нисък социално-икономически статус.

Обикновено ракът на стомаха се диагностицира в по-напреднал стадий, когато е станал метастатичен, а прогнозата на пациентите често е лоша (5-годишна преживяемост от 5,9% по данни на SEER) - при нелекуван рак на стомаха в стадий IV очакваната продължителност на живота е 3 месеца.

HER2 е рецептор, разположен на повърхността на клетките, участващ в нормалния растеж и диференциация на клетките чрез предаване на сигнали за тези клетъчни процеси. HER2 обикновено се експресира върху клетъчните мембрани на епителните клетки на няколко органа, включително на стомаха. До 34% от стомашните тумори са свързани със свръхекспресия на HER2, която може да бъде свързана с повишена пролиферативна активност и намалена апоптоза на туморните клетки.

Въз основа на насоките на ЕС и САЩ за лечение на рак на стомаха, целта на терапията при нерезектабилен или метастатичен рак на стомаха е облекчаване на симптомите и забавяне на прогресията с най-добри поддържащи грижи/ палиативни грижи със или без системна терапия или химиорадиотерапия. HER2 и PD-L1 CPS статусите трябва да бъдат установени при пациенти с метастатичен рак на стомаха, за да се приложи най-подходящата 1-ва линия терапия. Терапиите, насочени към рецепторите PD-L1, и анти HER2-таргетните терапии имат окуражаващи резултати при лечението на пациенти с



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



напреднал рак на стомаха и съответно експресия на PD-L1 и свръхекспресия на HER2. Въпреки наличието на нови терапевтични опции за авансирал рак на стомаха, не са наблюдавани значими подобрения в прогнозата на пациентите през последните 3 десетилетия и липсва напредък в развитието на лечение за HER2- пациенти. В ЕС остава неудовлетворена нужда при лечението на пациенти с по-нисък CPS (< 5) въпреки наличието на nivolumab. Pembrolizumab отговаря на необходимостта от такава терапия при всички PD-L1 позитивни пациенти.

Pembrolizumab представлява моноклонално антитяло, насочено срещу протеина PD-1 (programmed death-1) и неговите лиганди PD-L1 и PD-L2. PD-1 е рецептор, който се намира на повърхността на Т-клетките - важни клетки на имунната система, отговорни за идентифицирането и унищожаването на ракови клетки. В нормални условия, когато PD-1 се свързва със своите лиганди PD-L1 или PD-L2, активността на Т-клетките се потиска, което позволява на раковите клетки да избегнат имунния отговор. Pembrolizumab блокира това взаимодействие, като по този начин активира Т-клетките да разпознават и атакуват туморните клетки.

Епидемиологични данни

Според данни на СЗО, новозаболените от рак на стомаха през 2020 г. в България са 1 267 души. Стандартизираната по възраст честота на заболяването при мъже е 11,4/100 000, докато при жени е 4,6/100 000. Установено е, че 5-годишното разпространение на заболяването е 27,52/100 000 души (1 912 случая). За 2020 г. са регистрирани 1 073 смъртни случая, а стандартизираната по възраст смъртност се равнява на 6,3/100 000 души.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на pembrolizumab за оценяваната индикация са анализирани в клиничното проучване KEYNOTE-859 (международно, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза III) на pembrolizumab + химиотерапия (5-fluorouracil + cisplatin [FP] или capecitabine + oxaliplatin [CAPOX]) в сравнение с плацебо + химиотерапия (FP или CAPOX) при пациенти с нелекуван преди това HER2- нерезекабилен или метастатичен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеална връзка. Допустимите пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават pembrolizumab 200 mg или плацебо интравенозно (IV) на всеки 3 седмици (Q3W). Лечението продължава до потвърждаване на прогресия на заболяването, неприемлива токсичност, решение на изследователя или оттегляне на пациента от проучването, неспазване на лечението или процедурите на проучването или до завършване на 35 цикъла на лечение. Лечението с cisplatin или oxaliplatin може да е ограничено до 6 цикъла съгласно локалния стандарт. Въпреки това, лечението с 5-FU или capecitabine може да продължи съгласно протокола. Пациентите, които са завършили 35 цикъла на лечение с



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



pembrolizumab или които са постигнали клиничен отговор (CR), но са прогресирали след прекратяване на лечението, могат да започнат 2-ри курс на лечение с pembrolizumab за максимум 17 цикъла. Резултати: Pembrolizumab + химиотерапия осигурява статистически значимо и клинично значимо подобрение на OS, в сравнение със самостоятелна химиотерапия, с 22-35% намаление на риска от смърт. Честотата на OS след 12, 18, 24 и 30 месеца е по-висока в групата с pembrolizumab + химиотерапия, в сравнение с групата с химиотерапия. Pembrolizumab + химиотерапия осигурява статистически значимо и клинично значимо подобрение на PFS, в сравнение със самостоятелна химиотерапия, с 24-38% намаление на риска от прогресия на заболяването и смърт. Честотата на PFS след 6, 12, 18, 24 и 30 месеца е по-висока в групата с pembrolizumab + химиотерапия, в сравнение с групата с химиотерапия. Pembrolizumab + химиотерапия осигурява статистически значимо и клинично значимо подобрение на ORR, в сравнение със самостоятелна химиотерапия. Потвърдената ORR е по-висока в групата с pembrolizumab + химиотерапия, в сравнение с групата с химиотерапия. Честотата на пълен отговор (CR) и частичен отговор (PR) е по-висока в групата с pembrolizumab + химиотерапия, в сравнение с групата с химиотерапия. Pembrolizumab + химиотерапия води до по-висока DOR, в сравнение със самостоятелна химиотерапия. Медианата на DOR е по-висока в групата с pembrolizumab + химиотерапия, в сравнение с групата с химиотерапия. Процентът на отговорилите с удължена DOR остава по-висок в групата с pembrolizumab + химиотерапия, в сравнение с групата с химиотерапия на ≥ 6 месеца и ≥ 24 месеца. Изходните резултати и средните промени спрямо изходното ниво на 18-та седмица по EORTC-QLQ-C30 са сходни и в двете интервенционални групи за всички предварително определени скали (GHS/QoL, физическа функция, ролева функция, скала за симптоми на гадене/ повръщане и загуба на апетит).

Данни за безопасност

Pembrolizumab най-често се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежки реакции, отшумяват след въвеждане на подходящо лечение или при прекратяване на приложението на pembrolizumab.

Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 30\%$ от пациентите) в групата на pembrolizumab + химиотерапия са: гадене, анемия, диария и повръщане. Наблюдава се по-висок риск пациентите в групата на pembrolizumab + химиотерапия да имат хипотиреоидизъм, повръщане, повишена AST, анемия и хипоалбуминемия, в сравнение с групата на химиотерапия.

Наблюдаваният профил на безопасност на pembrolizumab + химиотерапия в KEYNOTE-859 отразява известните профили на безопасност на отделните компоненти.

Данни за сравнителни алтернативи



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Избрани са следните сравнителни алтернативи:

- Capecitabine + cisplatin;
- Nivolumab + fluorouracil + calcium folinate + oxaliplatin;
- Nivolumab + capecitabine + oxaliplatin;
- ECF (epirubicin + cisplatin + fluorouracil);
- EOX (epirubicin + oxaliplatin + capecitabine);
- ECX (epirubicin + cisplatin + capecitabine);
- EOF (epirubicin + oxaliplatin + fluorouracil).

По данни от КХП, nivolumab + платина + флуоропиримидин-базирана химиотерапия се използва за лечение на пациенти с експресия на PD-L1 при CPS ≥ 5 , но индикацията на Keytruda® + химиотерапия е за лечение на пациенти с експресия на PD-L1 при CPS ≥ 1 .

Фармакоикономически показатели

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

Публикувани са 2 положителни оценки от NICE (Великобритания) и SMC (Шотландия).

Приложен анализ

Целта на фармакоикономическия анализ е оценка на разходната ефективност на здравната технология pembrolizumab, прилагана в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия, за лечение от 1-ва линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2- аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 1 . Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК, с доживотен времеви хоризонт - 30 години. Продължителността на моделния цикъл е 1 седмица (7 дни). Сравнителни алтернативи са: дублетна химиотерапия - capecitabine + cisplatin (XP); nivolumab + дублетна химиотерапия - capecitabine + oxaliplatin (CAPOX) и 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin (FOLFOX); триплетна химиотерапия - ECF, ECX, EOF и EOX. Избраните методи за фармакоикономическа оценка са от типа анализ разход-ползност (cost-utility analysis, CUA) и анализ разход-ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA). При сравнението на pembrolizumab + химиотерапия с nivolumab + химиотерапия е проведен анализ разход-минимум (cost-minimization analysis, CMA). Здравните ползи за пациентите в CEA и CUA са измерени като QALY и LY, а разходната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на ICUR (лв./ QALY) и ICER (лв./ LY). Здравните ползи в CMA са разходите между двете сравнявани терапии. Резултатите са дисконтирани с 3,5%. Разработен е модел на преживяемостта с 3 здравни състояния: „преди прогресия“ (PF), „прогресия на заболяването“ (PD) и „смърт“ (абсорбиращо състояние). Методи за оценка на несигурността са вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Според резултатите, при сравнението на pembrolizumab + химиотерапия спрямо дублетна химиотерапия и при сравнението на pembrolizumab + химиотерапия спрямо триплетна химиотерапия стойностите на инкременталните съотношения на разходната ефективност се разполагат над условно приетия праг за благоприятна разходна ефективност, следователно здравната технология е стойностно-неефективна спрямо тези алтернативи. При сравнението на pembrolizumab + химиотерапия спрямо nivolumab + химиотерапия разходите за фармакотерапия с pembrolizumab + химиотерапия са по-високи спрямо тези за nivolumab + химиотерапия. При добавяне на разходите за приложение, нежелани събития, контрол на заболяването, последващо лечение и палиативни грижи кумулативният разход при лечение с pembrolizumab + химиотерапия е по-висок спрямо този за терапия с nivolumab + химиотерапия. Тези резултати също определят оценяваната здравна технология pembrolizumab + химиотерапия като стойностно-неефективна спрямо сравнителната алтернатива nivolumab + химиотерапия.

Разходи за оценяваната здравна технология

В модела са включени разходи за лекарствена терапия с pembrolizumab и със сравнителните алтернативи; приложение на лекарствените терапии; амбулаторно наблюдение/ диспансеризация; контрол на нежеланите събития; последващо лечение и палиативни грижи.

Анализ на подгрупи

-

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт за анализа е 5 години. Броят на пациентите варира от 6 за Година 1 до 17 за Година 5. Анализът на бюджетното въздействие е разработен в 2 сценария: Сценарий 1 - „Свят с“ новата технология, и Сценарий 2 - „Свят без“ новата технология. Включени са разходи за фармакотерапия и за приложение на оценяваната технология pembrolizumab и на сравнителните алтернативи.

Според резултатите, реимбурсирането Keytruda® за оценяваната индикация ще доведе до добавени разходи за заплащащата институция за 5-годишния период на анализа, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Ракът на стомаха и гастроезофагеалната връзка е социално значимо заболяване с нарастваща честота и изключително лоша прогноза. Навлизането на анти-HER2 таргетна терапия и имунотерапия с чекпойнт инхибитори доведе до удължена преживяемост на пациентите с напреднало заболяване. При болните с локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2- аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка, чиито тумори експресират PD-L1 с $CPS \geq 1$, приложението на pembrolizumab + химиотерапия



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



удължава преживяемостта на фона на приемлив токсикологичен профил. Това дава основание комбинацията да бъде възприета като допълнителна възможност за тези пациенти.

Анализът на бюджетно въздействие показва, че реимбурсирането на оценяваната терапия ще доведе до повишаване на бюджета за очаквания брой пациенти в следващите 5 години.