



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	Като монотерапия за адювантно лечение на възрастни с недребноклетъчен карцином на белия дроб, които са с висок риск от рецидив след пълна резекция и платина-базирана химиотерапия. В комбинация с платина-базирана химиотерапия като неoadювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение е показан за лечение на операбилен недребноклетъчен карцином на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни.
Начало - край на процедурата	08.04.2024 г. - 11.12.2024 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 белия дроб се характеризира с образуването на злокачествени клетки в тъканта на белите дробове. Обикновено се развива от епителните клетки, покриващи дихателните пътища, и може да бъде разделен на 2 основни класа въз основа на биологията, терапията и прогнозата: недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) (80-85% от случаите на рак на белия дроб) и дребноклетъчен рак на белия дроб (ДРБД). НДРБД включва хетерогенни подгрупи рак на белия дроб, които възникват от епителните клетки в централните бронхи, бронхиолите или в крайните алвеоли. Следователно, хистологичният тип на НДРБД се определя от мястото на възникване и съответства на епитела на дихателните пътища от бронхите до алвеолите. Хистологичните подтипове на НДРБД могат да бъдат категоризирани на: плоскоклетъчен (сквамозен) карцином (обикновено започва близо до централния бронх) или несквамозноклетъчен карцином, като категорията на несквамозноклетъчните включва хистологичните подтипове аденокарцином и едроклетъчен карцином (обикновено започват от периферните белодробни тъкани).

Адаптирането на режимите на лечение към отделните пациенти въз основа на техните специфични генетични профили и туморни характеристики е нова област в терапията на НДРБД. Необходими са допълнителни изследвания за разширяване на терапевтичните режими за различните молекулярни подтипове на НДРБД. Въпреки първоначалния успех на таргетните терапии, много пациенти развиват резистентност с течение на времето. Разбирането на основните механизми на резистентността и разработването на стратегии за преодоляването ѝ представляват критични неудовлетворени нужди в лечението на НДРБД. Въпреки че имунотерапията е революционна в лечението на НДРБД, не всички пациенти реагират на този вид лечение. Съществува необходимост от минимално инвазивни методи на лечение, като например целенасочена лъчева терапия или аблативни техники, особено за пациенти, които не са кандидати за хирургично лечение или имат тумори на труднодостъпни места. Задоволяването на тези неудовлетворени нужди изисква съвместни усилия на изследователи, лекари, фармацевтични компании и регулаторни агенции, за да се постигне напредък в диагностиката и терапията на НДРБД към по-персонализирани, ефективни и достъпни подходи.

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



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



това взаимодействие, като по този начин активира Т-клетките да разпознават и атакуват туморните клетки.

Монотерапията с pembrolizumab осигурява ефикасност и устойчивост при лечението на НДРБД.

Епидемиологични данни

Ракът на белия дроб е на 2-ро място по разпространение сред онкологичните заболявания при мъжете в Европа и на 3-то при жените. Според данни от EpicOncology, за 2023 г. приблизително 40% от пациентите са диагностицирани с IV стадий на заболяването, 20-33% - със стадий I, от 6-11% - със стадий II, от 9-17% - със стадий IIIA, и от 5-9% - със стадий IIIB. Разпределението на случаите на рак на белия дроб по стадий показва, че при повечето пациенти заболяването е в напреднал стадий при поставяне на диагнозата. През последните години заболяемостта и смъртността намаляват. Тази тенденция съвпада с устойчивото намаляване на заболяемостта и с бързото повишаване на преживяемостта при НДРБД. Смята се, че подобреното лечение е ускорило напредъка при управлението на рака на белия дроб и е довело до рекорден спад в общата смъртност от рак, въпреки забавянето на темпото при други често срещани видове рак.

Според GLOBOCAN, през 2022 г. има около 3 966 нови случая на рак на белия дроб, като 2 916 заболели са мъже, а 1 050 - жени. Това поставя рака на белия дроб на 2-ро място по честота (12,1% от всички злокачествени заболявания) и на 1-во място по смъртност с 3 435 смъртни случая през 2022 г. (18,3% от всички ракови заболявания) при двата пола. 5-годишното разпространение е 5 296 души, т.е. 5,8/100 000 души.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на pembrolizumab за дадената индикация са анализирани в клиничното проучване KEYNOTE-091 (NCT02504372) (фаза 3, международно, тройно-заслепено (участник, изследовател, оценител на резултатите), плацебо-контролирано, рандомизирано) за оценка на безопасността и ефикасността на pembrolizumab спрямо плацебо при пациенти с резециран НДРБД в стадий IB ($T2a \geq 4$ cm), II или IIIA след резекция. Резултати: Адювантното лечение с pembrolizumab осигурява статистически и клинично значимо подобрене на DFS, в сравнение с плацебо, в общата популация на проучването след пълна резекция ($HR = 0,76$). Медианата на DFS е по-висока в групата с pembrolizumab, отколкото в групата с плацебо (53,6 спрямо 42,0 месеца), а процентът на DFS е по-висок в групата с pembrolizumab, отколкото в групата с плацебо. Най-честият вид събитие при DFS и в двете групи е рецидив. Като цяло, ползата за DFS от pembrolizumab, в сравнение с плацебо, се наблюдава във всички подгрупи с PD-L1 експресия, включително $TPS < 1\%$, $TPS 1-49\%$, $TPS \geq 50\%$, $TPS \geq 1\%$ и $TPS < 50\%$. HR за OS се подобрява в посока в полза на pembrolizumab спрямо плацебо ($HR = 0,92$). Повечето участници са постигнали подобрени или стабилни оценки на



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



GHS/QoL във времето в групите с pembrolizumab (72,4%) и плацебо (82,4%). Степента на съответствие за EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13 от изходно ниво до 48-ата седмица е висока и сходна между интервенционалните групи (98,6% на изходно ниво и 85,8% на 48-а седмица в групата на pembrolizumab, 99,8% на изходно ниво и 90,0% на 48-а седмица в групата на плацебо). Оценките на GHS/QoL са стабилни във времето както в групата на pembrolizumab, така и в групата на плацебо. Дяловете на участниците, които са постигнали подобрене или стабилни резултати във времето за диспнея, болка, кашлица и гръдна болка, са сходни и в двете групи. Делът на участниците, които са постигнали подобрене или стабилна оценка на симптомите на умора, загуба на апетит и задух, е по-висок в групата на плацебо, отколкото в групата на pembrolizumab.

Данни за безопасност

Профилът на безопасност, наблюдаван при участниците, лекувани с pembrolizumab в адювантна обстановка, като цяло, е в съответствие с известния профил на безопасност на pembrolizumab.

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-честите нежелани реакции (> 10%) след приложение на pembrolizumab са: умора, обрив, пруритус, диария, гадене и артралгия. По-голямата част от съобщените нежелани реакции са с тежест степен 1 или 2. Най-сериозните нежелани реакции са имуносвързани нежелани реакции и тежки реакции, свързани с инфузията.

Честотите на повечето обобщени категории нежелани събития са по-високи при участниците, лекувани с pembrolizumab, в сравнение с плацебо.

Най-често срещаните нежелани събития от всякаква степен са повишено телесно тегло, сърбеж и хипотиреоидизъм в групата на pembrolizumab и повишено телесно тегло, кашлица и умора в групата на плацебо

Данни за сравнителни алтернативи

За фармакоикономическия анализ няма подходяща сравнителна алтернатива.

За анализа на бюджетното въздействие избраната сравнителна алтернатива е atezolizumab.

Фармакоикономически показатели

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

Публикувана е 1 положителна оценка от NICE (Великобритания).

Приложен анализ



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Проведени са фармакоикономически анализи от типа разход-ползност (CUA) и разход-ефективност (CEA) за оценка на стойностната ефективност на pembrolizumab, показан като монотерапия за адювантно лечение на възрастни с НДРБД, които са с висок риск от рецидив след пълна резекция и платина-базирана химиотерапия. Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК, с доживотен времеви хоризонт - 36 години. Продължителността на моделния цикъл е 1 седмица (7 дни). Към настоящия момент няма налична сравнителна алтернатива на оценяваната здравна технология. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като QALY и LY. Резултатите са дисконтирани с 3,5%. Разработен е модел на Марков с 4 здравни състояния: „без заболяване“, „локално-регионален рецидив“, „далечни метастази“ и „смърт“. Методи за оценка на несигурността са вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността. Разходната ефективност на сравняваните терапии е оценена посредством изчисляване на ICUR (лв./ QALY) и ICER (лв./ LY).

Според резултатите, стойностите на инкременталните съотношения се разполагат под предварително зададения праг на благоприятната разходна ефективност, следователно, може да се заключи, че оценяваната технология е разходно-ефективна спрямо рамото на плацебо.

Разходи за оценяваната здравна технология

В модела са включени разходи за:

- Лекарствена терапия с pembrolizumab;
- Лекарствена терапия със сравнителните алтернативи;
- Приложение на лекарствените терапии;
- Проследяване;
- Контрол на нежеланите събития;
- Последващо лечение;
- 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 на бюджетно въздействие е 5 години. Броят на пациентите варира от 32 за Година 1 до 55 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, приложение и наблюдение.

Според резултатите, реимбурсирането на Keytruda® за оценяваната индикация ще доведе до добавени разходи за заплащащата институция за 5-годишния период на анализа,



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

В световен мащаб ракът на белия дроб е водещата причина за смъртност поради малигнени заболявания през 2022 г.

Въпреки първоначалния успех на таргетните терапии, много пациенти развиват резистентност с течение на времето. Разбирането на основните механизми на резистентността и разработването на стратегии за преодоляването ѝ представляват критични неудовлетворени нужди в лечението на НДРБД. Въпреки че имунотерапията е революционна в лечението на НДРБД, не всички пациенти реагират на този вид лечение. Съществува необходимост от минимално инвазивни методи на лечение, като например целенасочена лъчева терапия или аблативни техники, особено за пациенти, които не са кандидати за хирургично лечение или имат тумори на труднодостъпни места. Налице е силна нужда от по-персонализирани, ефективни и достъпни подходи.

Клиничните изпитвания показват, че pembrolizumab може значително да подобри общата преживяемост при пациенти с напреднал НДРБД, в сравнение с традиционната химиотерапия, и се свързва с по-високи нива на отговор. Лечението с pembrolizumab дава трайни отговори, което означава, че ползите от лечението могат да продължат по-дълго, дори и след прекратяване на терапията в някои случаи. Pembrolizumab демонстрира и благоприятен профил на безопасност. Терапията разширява възможностите за лечение на пациенти с НДРБД, включително на такива, които може да не са кандидати за химиотерапия или таргетна терапия поради специфични характеристики на тумора или съпътстващи заболявания.

Според проведените фармакоикономически анализи, терапията се явява стойностно-ефективна алтернатива.

Анализът на бюджетно въздействие показва повишаване на бюджета за НЗОК за очаквания брой пациенти в следващите 5 години.