



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Imfinzi

50 mg/ml - 2,4 ml concentrate for solution for infusion x 1 vial

50 mg/ml - 10 ml concentrate for solution for infusion x 1 vial

INN Durvalumab

Lynparza

100 mg film-coated tablet x 56 blister

150 mg film-coated tablet x 56 blister

INN Olaparib

Терапевтично показание	В комбинация с карбоплатин и паклитаксел за първа линия на лечение при възрастни с първичен авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, които са кандидати за системна терапия, последвана от поддържащо лечение с: • IMFINZI като монотерапия при рак на ендометриума с дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR); • IMFINZI в комбинация с олапариб при рак на ендометриума без дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (pMMR). В комбинация с дурвалумаб за поддържащо лечение на възрастни пациенти с първичен авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума без дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (mismatch repair proficient, pMMR), чието заболяване не е прогресирало при първа линия на лечение с дурвалумаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел.
Начало - край на процедурата	07.01.2025 г. - 23.12.2025 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 Imfinzi® + Lynparza®**

Здравен проблем

Ракът на ендометриума, известен още като ендометриален карцином (ЕК), е злокачествено заболяване, което произхожда от вътрешната епителна обвивка на матката, известна като ендометриум. Терминът често се използва като синоним на рак на тялото на матката, тъй като голяма част (95-97%) от раковите заболявания в тази област са ЕК; останалата част включва сарком на матката, който се различава от ЕК по етиология, прогноза и препоръчвано системно лечение. ЕК има различни хистологични подтипове, като най-често срещан е ендометриоидният аденокарцином (70-80% от случаите).

Въз основа на клинично-патологичните критерии, ЕК се разделя на 2 вида с различна прогноза - тип I (свързан с естрогенна стимулация, по-често срещан, предимно ендометриоиден, по-диференциран, с по-високи нива на прогестероновите рецептори и по-малка миометриална инвазия, характерен за по-възрастните болни, често съчетан с обезитет, захарен диабет и хипертония) и тип II (несвързан с естроген стимулация и хиперплазия на ендометриума, с по-лоша прогноза, неендометриоиден карцином, характерен за по-младите болни и без съпътстващи заболявания).

Етиологията на ЕК не е добре изяснена, но много от рисковите фактори причиняват хиперестрогенна стимулация, която при недостатъчни нива на прогестерон води до ендометриална пролиферация и хиперплазия. Установени са също връзки между дисбалансите в статуса на MMR и естрогена - канцерогенеза възниква, когато клетъчната пролиферация надвишава активността на MMR системата. Следователно, дефицитът на MMR е важна аномалия в ранен стадий на ЕК. Различни други геномни промени също могат да допринесат за повишен риск от развитие на ЕК - мутации в гена за рак на гърдата (BRCA), мутации на фосфатаза и тензин хомолога (PTEN). Предполага се също, че геномните различия допринасят за разликите в риска от ЕК между етносите - съобщава се, че чернокожите жени имат по-голяма експресия на рецептор 2 на човешки епидермален растежен фактор (HER2) в сравнение с други етноси, което е свързано с по-малко благоприятна прогноза за ЕК, а представителите на монголоидната раса по-често се диагностицират с по-авансирал ЕК (21,5 %) в сравнение с представителите на европейската раса (15,4%). Възрастта също е важен определящ фактор - рискът от развитие на ЕК значително се увеличава след 55-годишна възраст, като по-голямата част от диагностицираните с ЕК пациентки са на възраст между 65-75 години. Затлъстяването се счита за основен рисков фактор за нарастващата честота на ЕК, особено в развитите страни, тъй като излишъкът от адипоцити превръща андрогените в естроген, което в крайна сметка води до злокачествена трансформация на епитела и развитие на ЕК.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ЕК обикновено е симптоматичен от ранен стадий, като 90% от жените изпитват необичайно вагинално или маточно кървене, както и болка по време на уриниране или полов акт. Вероятността за необичайно кървене е между 5-10% и се увеличава с възрастта с изчислен 50% риск от ЕК при жени > 70-годишна възраст. Докато жените в пременопауза имат значително по-нисък риск от развитие на ЕК, клиничните насоки препоръчват винаги да се подозира ЕК при пациенти с нередовно или обилно менструално кървене.

Приблизително 10-15% от жените с ЕК в който и да е стадий ще имат рецидив, като по-голямата част от тях ще бъдат с изходно авансирало заболяване. При пациентите с авансирало заболяване (стадий III и IV) обикновено се наблюдават най-високи нива на рецидив на заболяването в сравнение с ранен стадий на ЕК (стадий I и II). Подобно на авансиралото заболяване, рецидивът на ЕК е свързан с особено лоша прогноза.

Durvalumab блокира взаимодействието на PD-L1 с PD-1 и CD80 върху имунните клетки, с което стимулира антитуморния отговор на пациента, и намалява антитяло-зависимата клетъчна цитотоксичност върху ефекторните Т-клетки след експресията на PD-L1 върху активираните Т-клетки, като по този начин предотвратява изчерпването им. Лекарственият продукт е изключително подходящ за лечение на пациенти с ЕК с dMMR/MSI-H подтип. При пациенти с ЕК с pMMR durvalumab се прилага в комбинация с olaparib - инхибитор на PARP1, PARP2 и PARP3, който при свързване с активното място на ДНК-асоцииран PARP предотвратява дисоциацията от ДНК, блокирайки възстановяването на едноверижните разкъсвания на ДНК. Инхибирането на PARP от olaparib използва недостатъци в пътищата за възстановяване на увреждане на ДНК, за да причини клетъчна смърт чрез синтетичен леталитет само в туморните клетки, следователно се засилва антитуморния отговор и се стимулира имунната система.

Епидемиологични данни

Според данни от 2022 г., ЕК е 6-тият най-често срещан рак при жените и 6-тата водеща причина за смъртност, свързана с рака при жените, в световен мащаб. За разлика от много други видове рак, заболяемостта от ЕК нараства. Жените, живеещи в страни с по-ниски средни доходи, имат по-ниска честота на оцеляване в сравнение със страните с високи доходи, вероятно поради по-лошия достъп до лечение и здравни услуги. Смъртността е особено висока при пациентки с авансирал ЕК в сравнение с тези в ранен стадий на заболяването.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилите на безопасност на durvalumab и olaparib са анализирани в клиничното проучване DUO-E (двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово, фаза III) за ефикасността и безопасността на durvalumab в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина (paclitaxel и carboplatin) като 1L, последвано от поддържащо лечение с durvalumab (D) ± olaparib (O) при пациенти с



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



новодиагностициран авансирал или рецидивиращ ЕК спрямо „стандартни грижи“ (SoC). Резултати: Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на PFS във FAS популацията, както за SoC + D спрямо SoC, така и за SoC + D + O спрямо SoC и намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт съответно при SoC + D спрямо SoC и SoC + D + O спрямо SoC. Пациентите, лекувани със SoC + D и SoC + D + O, са имали полза от лечението в сравнение със SoC. По време на химиотерапевтичната фаза е имало първоначално понижение на резултатите от HRQoL в сравнение с изходното ниво и в 3-те лечебни рамена; въпреки това, след завършване на химиотерапевтичната фаза се отчита подобряване на функционирането, въпреки че то е забавено в рамото на SoC + D + O, когато започва лечението с olaparib.

Данни за безопасност

Профилите на безопасност в групите на лечение като цяло съответстват на познатите профили на всеки лекарствен продукт.

При durvalumab най-честите нежелани събития от степен ≥ 3 са: неутропения, анемия, левкопения, тромбоцитопения, умора, фебрилна неутропения, гадене, повишена аспартат аминотрансфераза/ аланин аминотрансфераза и периферна невропатия. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението, са: анемия, тромбоцитопения, неутропения, левкопения, хипотиреоидизъм и инфекция на горните дихателни пътища.

При приложение на olaparib нежеланите реакции степен ≥ 3 , възникващи при $> 2\%$ от пациентите, са: анемия, неутропения, умора/ астения, левкопения и тромбоцитопения. Нежеланите реакции, които най-често водят до прекъсване и/или намаляване на дозата при монотерапия, са: анемия, гадене, умора/ астения, неутропения и повръщане.

Данни за сравнителни алтернативи

Като сравнителни алтернативи са избрани следните режими:

- При пациенти с дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR):
 - Carboplatin + paclitaxel до прогресия;
 - Pembrolizumab + lenvatinib - при пациенти, при които заболяването е прогресирало или след предходно лечение с платина-базирана терапия при всякакви условия и които не са подходящи за радикална операция или лъчетерапия;
 - Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, последвани от монотерапия pembrolizumab.
- При пациенти без дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (pMMR):



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



- Carboplatin + paclitaxel до прогресия;
- Pembrolizumab + lenvatinib - при пациенти, при които заболяването е прогресирало или след предходно лечение с платина-базирана терапия при всякакви условия и които не са подходящи за радикална операция или лъчетерапия;
- Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, последвани от монотерапия pembrolizumab.

Фармакоикономически показатели

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

Открити са положителни оценки от HAS (Франция) и GBA (Германия). Според IQWiG (Германия), допълнителната полза не е доказана.

Приложен анализ

Проведени са фармакоикономически анализи от типа разход-ползност (CUA) и разход-ефективност (CEA) за оценка на разходната ефективност на durvalumab + carboplatin/ paclitaxel, последвано от поддържащо лечение с durvalumab c/ без olaparib като първа линия на лечение на напреднал ЕК. Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК, с доживотен времеви хоризонт. Сравнителни алтернативи са: carboplatin + paclitaxel, pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, pembrolizumab + lenvatinib. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като QALY и LY. Резултатите са дисконтирани с 3,5%. Разработен е модел на преживяемостта с 3 здравни състояния: „без прогресия“ (PF), „прогресиращо заболяване“ (PD) 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, за dMMR-популацията при рамото SoC + D са отчетени по-високи стойности на LYs и QALYs както при PF, така и при PD, в сравнение със SoC. ICER на SoC + D спрямо SoC е под прага за стойностната ефективност, следователно терапията е стойностно-ефективна. ICUR на SoC + D спрямо SoC се разполага над този праг, което прави терапията стойностно-неефективна. При рамото SoC + D са отчетени и по-високи разходи, които са резултат от по-голямата продължителност на лечението и по-високата преживяемост на пациентите.

За pMMR-популацията общите дисконтирани LYs и QALYs в рамото SoC + D + O са повече, отколкото в рамото за SoC. Освен това, при рамото SoC + D + O са отчетени по-високи стойности на LYs и QALYs при PF, но не и при PD, в сравнение със SoC. Стойностите на инкременталните съотношения на SoC + D + O спрямо SoC се разполагат над прага за стойностната ефективност, следователно терапията не е стойностно-ефективна.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



По-високите разходи отново са резултат от по-голямата продължителност на лечението и по-високата преживяемост на пациентите.

Разходи, включени в анализа

В модела са включени разходи за лекарствена терапия с оценяваната здравна технология и със сравнителните алтернативи; приложение на лекарствената терапия; последваща терапия; нежелани събития 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 на бюджетно въздействие е 5 години. Общият брой варира от 131 за Година 1 до 123 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. В анализа на бюджетното въздействие са включени разходи за фармакотерапия и приложение на оценяваната терапия и сравнителните алтернативи.

Според резултатите, включването на Imfinzi® + Lynparza® за оценяваната индикация се очаква да 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

Ендометриалният карцином (ЕК) е злокачествено заболяване, което е с нарастваща заболеваемост и отрицателно въздействие върху HRQoL, като авансиралото заболяване и рецидивите са свързани с особено лоша прогноза.

Химиотерапията с paclitaxel и carboplatin е установена като стандартна терапия за новодиагностициран авансирал и рецидивиращ ЕК. Приложението на комбинацията обаче е ограничено до определен кратък период поради ниската поносимост към лечението на пациентите. Нежеланите събития, свързани с лечението, са ключов двигател за по-ниско HRQoL при пациенти с ЕК. По-специално, режимите на цитотоксична химиотерапия и лъчетерапия (RT) са свързани с редица вредни странични ефекти, включително лимфедем, невротоксичност, умора, гадене, повръщане и алоpecia. ЕК се свързва и с голям разход на финансови и здравни ресурси (HCRU), особено в авансиралите стадии на заболяването, където лечението е интензивно и често се свързва с инвалидизиращи странични ефекти. Освен това, при пациентите с авансирал и рецидивиращ ЕК често настъпва прогресия на заболяването след лечение с химиотерапия.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Налице е значителна непосредната нужда от нови ефективни терапии от 1L, които да допринесат за подобрени клинични резултати за пациенти с първично авансирал или рецидивиращ ЕК.

Оценяваният терапевтичен режим durvalumab + olaparib води до добавени здравни ползи и значително по-голяма продължителност на лечение, което е съпроводено и допълнителни разходи за терапия, но и с намалени разходи за последващо лечение.

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