



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	В комбинация с химиолъчетерапия (лъчетерапия с външно облъчване, последвана от брахитерапия) е показан за лечение на FIGO 2014 стадий III-IVA локално авансирал цервикален карцином при възрастни, които не са получили предходна дефинитивна терапия.
Начало - край на процедурата	30.12.2024 г. - 18.12.2025 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 лекарствения продукт Keytruda®**

Здравен проблем

Ракът на маточната шийка (РМШ) е злокачествено заболяване, което се развива вследствие на неконтролируем растеж на малигнени клетки най-често в цервикалния епител. В зависимост от произхода си, цервикалните карциноми се разделят на: плоскоклетъчен карцином (80-90% от цервикалните карциноми), аденокарцином (10-20% от цервикалните карциноми), аденосквамозен карцином (3-10% от цервикалните карциноми). Въпреки че почти всички ракови заболявания на маточната шийка са от епителен произход, в редки случаи е възможно да се развият други видове цервикални злокачествени тумори, като меланом, сарком и лимфом.

Персистираща инфекция с високорисков тип човешки папилома вирус (human papillomavirus, HPV) е причината за близо 96% от всички ракови заболявания на маточната шийка. Високорисковите HPV са онкогенни и включват голям брой HPV-типове, от които 2 - HPV 16 и 18 - причиняват > 70% от случаите на РМШ по света. Голяма част от сексуално активните хора биват инфектирани с HPV в даден момент от живота си, но в повечето случаи имунната система контролира инфекцията и тя отшумява без лечение в рамките на 1-2 години. Краткотрайните инфекции не водят до развитие на малигнено цервикално заболяване. Инфекция с високорисков HPV, която имунната система не елиминира в продължение на 10-20 години, може да доведе до промени в клетките в цервикса и до образуване на предракови изменения. В случай, че лезиите не бъдат открити и премахнати, могат да се превърнат в малигнени тумори.

Други рискови фактори за развитие на РМШ са: тютюнопушене, бременност и раждане, употреба на орални контрацептиви, множество сексуални партньори, анамнеза за болести, предавани по полов път, някои автоимунни заболявания и хронична имunosупресия (напр. инфекция с HIV) и употреба на diethylstilbestrol по време на бременност.

Стадият е основен показател за прогнозата и типа лечение. Пациентките с ранни стадии (стадии I-IIA) имат високи шансове за излекуване чрез операция или лъчетерапия, което се различава от напредналия стадий (стадий IVB), при който излекуването е малко вероятно и се обмисля химиотерапия или друго палиативно лечение. Жените с LACC (стадии IB2-IVA) имат по-висока честота на рецидивирание на заболяването, отколкото тези с по-ранни стадии, но имат умерено добра прогноза при лечение с химиолъчетерапия. Това е настоящият стандарт на лечение и може да осигури по-добра преживяемост от самостоятелното лъчелечение, но все още приблизително 1/3 от пациентките с LACC имат персистиращо или рецидивиращо заболяване. В световен мащаб 37% от случаите на РМШ са локално авансирани при диагностициране.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Ранните стадии на РМШ обикновено са безсимптомни или протичат с неспецифични признаци. Симптомите често се появяват, когато ракът се разпространи извън шийката на матката в съседни или далечни органи или лимфни възли. Някои от симптомите включват: вагинално течение и кървене, болка, загуба на апетит, загуба на тегло, умора, уринарна и фекална инконтиненция. Признаци, които могат да се наблюдават при по-напреднали стадии на РМШ, са подуване в краката и хематурия.

Епидемиологични данни

По данни на Globocan, през 2022 г. РМШ е на 8-мо място по заболяемост в света. Броят на новите случаи е намалял в развитите страни през последните десетилетия поради нарастващия брой скрининги за цервикални карциноми, осъществявани чрез PAP-тест (цитонамазка) и/или HPV-тест. В развиващите се държави обаче честота на заболяването се увеличава и смъртността остава висока поради късното диагностициране и липсата на подходящи терапии.

През 2022 г. РМШ е на 5-то място по честота сред раковите заболявания при жените в България с 877 нови случая, които се равняват на 5,7% от всички случаи на рак при жените. Същата година смъртните случаи са 453, а 5-годишното разпространение е 2 901 жени.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на pembrolizumab са анализирани в клиничното проучване KEYNOTE-A18, в което лечението с pembrolizumab + химиолъчетерапия (chemoradiotherapy, CRT) е сравнено с плацебо + CRT при пациенти с високорисков LACC. Резултати: Лечението с pembrolizumab + CRT превъзхожда това с плацебо + CRT в подгрупата пациенти със стадий III-IVA и в ИТТ-популацията с клинично значимо подобрене на OS, на PFS по RECIST v1.1 според оценката на изследователя и според BICR, и на ORR по RECIST v1.1 според оценка на изследователя и според BICR. Анализите на EORTC QLQ-C30, GHS/ QoL и физическото функциониране не показват клинично значими разлики между пациентите, лекувани с pembrolizumab + CRT, в сравнение с тези, лекувани с плацебо + CRT. И при двете терапевтични рамена първоначално се наблюдава намаляване на показателите за GHS/ QoL след 3 и 6 седмици, но те се подобряват в сравнение с изходното ниво до 12-та седмица и през всички следващи седмици. Анализите на домейните на скалата за цервикални симптоми EORTC QLQ-CX24 (влияние на симптоми, лимфедем, менопаузални симптоми, периферна невропатия и сексуални смущения), като цяло, не показват значими разлики между пациентите, лекувани с pembrolizumab + CRT, в сравнение с тези, лекувани с плацебо + CRT. Едно изключение е сексуалното смущение, където средната промяна от изходното ниво е по-висока на 36-та седмица (което показва влошаване) в рамото с pembrolizumab + CRT, в сравнение с рамото с плацебо + CRT (разлика в средната стойност от 4,25; 95% CI: 0,14, 8,37).

Данни за безопасност



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Профилът на безопасност на лечението с pembrolizumab + CRT, като цяло, съответства на добре установените профили на безопасност на CRT-режим, базиран на cisplatin, или на монотерапия с pembrolizumab.

Често съобщаваните нежелани събития (АЕ) (честота $\geq 10\%$) с по-голяма разлика в риска при лечението с pembrolizumab + CRT са: хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, левкопения, хипокалиемия и повишена АСАТ. Тези събития са предимно от 1-ва или 2-ра степен по тежест и повечето от тях не са довели до прекратяване на изследваната интервенция. Хипотиреоидизмът и хипертиреоидизмът са добре познати, свързани с имунната система АЕ, асоциирани с лечението с pembrolizumab.

Няма често съобщавани АЕ (честота $\geq 10\%$) с по-голяма разлика в риска за плацебо + CRT.

Данни за сравнителни алтернативи

Като сравнителна алтернатива на Keytruda® (pembrolizumab) е избран терапевтичният режим на съчетана химиолъчетерапия: cisplatin + лъчетерапия (RT).

Фармакоикономически показатели

Приложен анализ

Проведени са фармакоикономически анализи от типа разход-ползност (CUA) и разход-ефективност (CEA) за оценка на разходната ефективност на здравната технология Keytruda® (pembrolizumab) + CRT за лечение на FIGO 2014 стадий III-IVA LACC при възрастни, които не са получили предходна дефинитивна терапия. Перспективата е тази на заплащащата институция - НЗОК, с доживотен времеви хоризонт - 40 години. Сравнителна алтернатива е cisplatin + RT. Здравните ползи за пациентите в приложението модел са измерени като QALY и LY. Резултатите са дисконтирани с 3,5%. Разработен е кохортен модел на Марков с 4 взаимно изключващи се здравни състояния: PF („без прогресия“), PD1 („първа прогресия“), PD2 („втора прогресия“), „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, кумулативните разходи за pembrolizumab + CRT са повече от разходите за CRT за целия времеви хоризонт. В допълнение обаче, pembrolizumab + CRT води до увеличение на LY и QALY спрямо CRT. Стойностите на инкременталните съотношения се разполагат под предварително определения праг на разходна ефективност, което определя pembrolizumab + CRT като разходно-ефективна алтернатива спрямо CRT.

Разходи за оценяваната здравна технология

В модела са включени разходи за фармакотерапия с оценяваната здравна технология; фармакотерапия със сравнителните алтернативи; лъчетерапия по КП; приложение;



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



проследяване и контрол на заболяването; 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 62 в Година 1 до 88 в 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 настоящия анализ на бюджетното въздействие са включени разходи за фармакотерапия и за приложение на кандидатстващата терапия и сравнителните алтернативи.

Според резултатите, включването на Keytruda® 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

РМШ е един от най-предотвратимите и лечими видове рак, когато се открие рано и се лекува ефективно. Въпреки това, поради несъответствия по отношение на превенцията и лечението на заболяването, РМШ остава една от водещите причини за смърт в развиващите се страни за разлика от развитите страни. Чрез провеждане на скринингови изследвания за РМШ може да се намали честотата и съответно смъртността от злокачественото заболяване.

Химиолъчетерапията, която е настоящият стандарт на лечение, може да осигури по-добра преживяемост на пациентите с РМШ, в сравнение със самостоятелното лъчелечение. Въпреки подобренията в лечението на LACC, приблизително половината от пациентките получават рецидив на заболяването в рамките на 2 години след първоначалното лечение. Жените с LACC (стадий IB2-IVA) имат по-висока честота на рецидивирание на заболяването, отколкото тези с по-ранни стадии. Следователно, необходими са нови терапевтични подходи, за да се подобри значително прогнозата на жените, диагностицирани с локално напреднал рак на шийката на матката.

Pembrolizumab + CRT генерира повече разходи за заплащащата институция спрямо CRT за целия времеви хоризонт на фармакоикономическите анализи. Същевременно с това, pembrolizumab + CRT води до увеличение на LY и QALY спрямо CRT и стойностите на инкременталните съотношения се разполагат под предварително определения праг на разходна ефективност, което определя pembrolizumab + CRT като разходно-ефективна алтернатива спрямо CRT.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



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