



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

Терапевтично показание	Imfinzi в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, като неoadювантно лечение, последвано от Imfinzi монотерапия като адювантно лечение, е показан за лечение на възрастни с операбилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) с висок риск от рецидив и без EGFR мутации или пренареждания на ALK.
Начало - край на процедурата	30.06.2025 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 Imfinzi

Здравен проблем

Ракът на белите дробове е най-разпространеното онкологично заболяване в световен мащаб и се среща предимно при по-възрастни пациенти, като честотата му варира според пола и географския регион. Представлява неконтролиран растеж на малигнени клетки и е водеща причина за онкологична смъртност. Недребноклетъчният рак на белия дроб е най-честата форма на заболяването. Повечето случаи на недребноклетъчен рак на белия дроб са без активиращи EGFR мутации или ALK пренареждания, като този „див тип“ представлява основната част от популацията. Онкогенните EGFR и ALK изменения се срещат в ограничен дял от пациентите и са по-характерни за определени подгрупи по възраст, пол и тютюнопушене. Операбилният НДРБД включва случаи, при които туморът и засегнатите лимфни възли могат да бъдат напълно отстранени, като хирургичното лечение се прилага с лечебна цел. Според международните ръководства операцията е подходяща за пациенти в ранни и междинни стадии, но не всички пациенти са кандидати за резекция и оценката на операбилността изисква мултидисциплинарен подход.

Недребноклетъчният рак на белия дроб често протича с кашлица, хемоптиза, гръдна болка и диспнея, но в ранните стадии заболяването може да бъде безсимптомно. Неспецифичният характер на симптомите и припокриването им с други респираторни заболявания, включително ХОББ, често водят до забавена диагноза. В резултат значителна част от пациентите се диагностицират в напреднал стадий, когато заболяването вече е неоперабилно.

Международните ръководства на NCCN и ESMO препоръчват адювантна химиотерапия на основата на платина при пациенти с операбилен НДРБД в междинни стадии и отрицателни резекционни граници. Предпочитани са платинови дублети с vinorelbine, docetaxel, gemcitabine или pemetrexed. В последните години в препоръките са включени и периоперативни имунотерапевтични режими. Atezolizumab, nivolumab и pembrolizumab са одобрени в различни неoadювантни и адювантни схеми според регулаторните решения на FDA и EMA, като приложението им зависи от PD-L1 експресията и отсъствието на EGFR или ALK изменения. Тези терапии разширяват стандартните възможности за лечение при пациенти с висок риск от рецидив след хирургична резекция.

Пациентите без EGFR или ALK изменения представляват преобладаващата част от популацията и имат ограничени възможности за периоперативно имунотерапевтично лечение. Durvalumab като периоперативна терапия е предназначен за пациенти без такива генетични изменения. Той е моноклонално антитяло, което блокира взаимодействието PD-L1/PD-1 и възстановява противотуморния имунен отговор, като по този начин намалява риска от рецидив след хирургично лечение. Епидемиологичните данни подчертават



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



значимата медицинска и социална тежест на заболяването и необходимостта от ефективни периперативни терапии.

Данни за ефикасност

Клиничната ефикасност на durvalumab е оценена в рандомизираното, двойно-сляпо, плацебо-контролирано фаза III проучване AEGEAN, проведено при възрастни пациенти с операбилен недребноклетъчен рак на белия дроб и висок риск от рецидив, без EGFR или ALK изменения. Проучването включва пациенти в клинични стадии II–III, подходящи за хирургична резекция, и използва стандартните критерии за стадиране и оценка на операбилността.

Дизайнът на AEGEAN включва две последователни терапевтични фази. В неоадювантната фаза пациентите получават durvalumab в комбинация с платин-съдържаща химиотерапия или плацебо с химиотерапия. След хирургичната резекция пациентите преминават към адювантна фаза, в която получават durvalumab или плацебо като монотерапия за предварително определен период. Рандомизацията е стратифицирана по ключови прогностични фактори, включително стадий на заболяването, PD-L1 експресия и хистологичен подтип.

Основната крайна точка на проучването е преживяемост без събитие, дефинирана като време до рецидив, прогресия или смърт. Вторичните крайни точки включват патологичен пълен отговор, голям патологичен отговор, обща преживяемост, хирургични резултати и безопасност. Оценката на ефикасността е извършена в ИТТ популацията, а допълнителни анализи са проведени в предварително дефинирани подгрупи според PD-L1 експресията, стадия и хистологията.

Резултатите от AEGEAN показват стойности на EFS (преживяемост без събития) на 12 месеца (73,3% спрямо 64,1% съответно за рамената на durvalumab и плацебо), 24 месеца (65,0% спрямо 54,4%) и 36 месеца (60,1% спрямо 47,9%). Оценената честота на OS на 12 месеца е (84,3% спрямо 85,3% съответно за рамената на durvalumab и плацебо), на 24 месеца е (74,4% спрямо 72,2%, съответно), на 36 месеца е (67,1% спрямо 63,9%, съответно) и на 48 месеца е (57,6% спрямо 52,9%, съответно). Проучването доказва клинично значимо подобрене на основната крайна точка при пациентите, лекувани с durvalumab, както и по-високи нива на патологичен отговор и по-добър контрол на заболяването в периперативния период. Наблюдаваната полза е последователна в ключовите подгрупи и подкрепя използването на durvalumab като ефективна периперативна терапия при пациенти с висок риск от рецидив.

Данни за безопасност



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Профилът на безопасност на durvalumab е в съответствие с известните характеристики на PD-L1 инхибиторите. Най-честите нежелани реакции са имунно-медиирани, включително тиреоидни нарушения, кожни реакции, пневмонит и чернодробни събития. Сериозните нежелани реакции са редки и управляеми чрез стандартни терапевтични подходи. Общият профил на безопасност се определя като приемлив и съответстващ на наблюдаваните клинични ползи.

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителните алтернативи са определени на база препоръките от ръководството по медицинска онкология и наличните клинични доказателства за терапия при пациенти с конкретната индикация.

Сравнителни алтернативи, които са използвани в анализа са:

- Неoadюванта химиотерапия на основата на платина (cisplatin + vinorelbine или carboplatin + paclitaxel);
- Неoadювантна терапия с nivolumab + двойна химиотерапия на основата на платина (nivolumab + carboplatin + paclitaxel);
- Периоперативна терапия с pembrolizumab (pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, последвана от монотерапия с pembrolizumab);
- В алтернативния сценарий е включена като възможно лечение периоперативна терапия с nivolumab (nivolumab + carboplatin + paclitaxel, последвана от монотерапия с nivolumab).

Фармакоикономически показатели

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

Идентифицирана е положителна оценка от NICE, която препоръчва периоперативното приложение на durvalumab при пациенти с операбилен НДРБД и висок риск от рецидив.

Приложен анализ

Проведени са анализ разход-ползност (CUA), при който здравните резултати се представят чрез QALY – години живот с добро качество, и анализ разход-ефективност (CEA), отчитащ добавените години живот (LY). Гледната точка на анализите е тази на НЗОК, с доживотен времеви хоризонт. Релевантни компаратори в анализа са неoadювантна химиотерапия; неoadюванетен nivolumab + химиотерапия; периоперативен pembrolizumab. Приложено е дисконтиране на разходите и резултатите с 3,5 % годишен дисконтен фактор. Използван е Марков модел за моделиране на разходите и ползите между оценявания терапевтичен режим и сравнителните алтернативи.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Резултатите от проведените анализи показват, че durvalumab осигурява допълнителни здравни ползи при приемливо увеличение на разходите. Основният разходен компонент е лекарствената терапия, като допълнителните разходи за приложение и проследяване са съпоставими с тези при други имунотерапевтични режими. Разходите за нежелани събития са ограничени поради благоприятния профил на безопасност.

В анализа разход-ползност комбинираният периперативен режим с durvalumab показва не само удължаване на живота, но и по-добро качество на живот в периодите без рецидив и прогресия спрямо сравняваните алтернативи. Моделът отчита клиничните ползи от намален риск от събития, свързани със заболяването, и по-продължителни периоди в по-благоприятни здравни състояния. В резултат терапията демонстрира по-висока ползност в сравнение със стандартните режими.

В анализа разход-ефективност приложението на durvalumab води до увеличаване на общата преживяемост спрямо неоадювантната химиотерапия и другите периперативни имунотерапевтични алтернативи. Моделът показва, че пациентите, лекувани с durvalumab, прекарват по-дълго време в състояние без рецидив, което се отразява в по-голям брой добавени години живот.

Инкременталните съотношения остават под предварително определения праг за разходна ефективност, което позволява терапията да бъде определена като стойностно ефективна. Проведени са детерминистични и вероятностни анализи на чувствителността, които потвърждават стабилността на резултатите при различни допускания. Разгледани са алтернативни сценарии, включително различни схеми на лечение и разходни параметри.

Разходи, включени в анализа

В анализа са включени разходи за терапия с durvalumab, разходи за приложение, проследяване, лечение на нежелани събития, последващи линии терапия и палиативни грижи. Разходите отразяват реалната клинична практика и структурата на финансиране в българската здравна система.

Анализ на подгрупи

Не е извършен.

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 27 за Година 1 до 50 за Година 5. Анализът на бюджетното въздействие е разработен в 2 сценария: Сценарий 1 - „Свят с Imfinzi” и Сценарий 2 - „Свят без Imfinzi”. В настоящия анализ на бюджетното въздействие са включени разходи за фармакотерапия с оценяваната терапия и сравнителните алтернативи.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Реимбурсирането на оценяваното терапевтично показание на durvalumab води до допълнителни разходи за бюджета на НЗОК, които са свързани с подобрените клинични резултати, и имат потенциал да намалят разходите за лечение на рецидиви и усложнения на заболяването в дългосрочен план. Не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Imfinzi (durvalumab) представлява ефективна периперативна терапия за възрастни пациенти с операбилен НДРБД и висок риск от рецидив, без EGFR или ALK изменения. Клиничните данни демонстрират значимо намаление на риска от рецидив, подобрение на патологичния отговор и устойчиво клинично предимство спрямо стандартната химиотерапия. Профилът на безопасност е приемлив и управляем. Фармакоикономическата оценка показва, че терапията е разходно ефективна в рамките на българския контекст. Въпреки допълнителното бюджетно натоварване, Imfinzi предлага значими здравни ползи и адресира важна непосредствена медицинска нужда.