



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ  
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ  
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Libtayo**

350 mg concentrate for solution for infusion x 1 vial

*INN cemiplimab*

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Терапевтично показание       | <p>Libtayo като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с НДРБД с PD-L1 <math>\geq 50\%</math> без EGFR, ALK или ROS1 аберации, които имат: локално авансирал НДРБД и не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или метастатичен НДРБД.</p> <p>Libtayo в комбинация с платина-базирана химиотерапия, показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с НДРБД с PD-L1 <math>&gt;1\%</math> без EGFR, ALK или ROS1 аберации, които имат: локално авансирал НДРБД и не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или метастатичен НДРБД.</p> |
| Начало - край на процедурата | 05.06.2025 – 23.12.2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 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 Libtayo**

**Здравен проблем**

Ракът на белия дроб е злокачествено образуване, произхождащо основно от епителните клетки, които покриват дихателните пътища. Развитието на рака на белия дроб е комплексен и все още непълно изяснен биологичен процес, в който се преплитат генетични и епигенетични изменения, промени в сигналните пътища и ремоделиране на туморната микросреда. Гените, участващи в патогенезата на НДРБД, кодират белтъци, регулиращи клетъчен растеж и диференциация, контрол на клетъчния цикъл, апоптоза, ангиогенеза, туморна прогресия и имунна регулация. Патогенезата включва трансформация на нормални епителни клетки, неконтролирано клетъчно делене и пролиферация, което води до формиране на първичен тумор, след което злокачествените клетки могат да се отделят от първичната неоплазма и да метастазират чрез кръвообращението или лимфната система. Най-честите локализации са бронхи, бронхиоли и алвеоли. Различават се два основни хистологични типа: недребноклетъчен (80-85%) и дребноклетъчен (15-20%). Недребноклетъчният рак (НДРБД) се подразделя на сквамозен карцином (~30% от случаите) и несквамозни подтипове - аденокарцином, който е най-разпространен и възниква от жлезистите клетки на епитела, както и едроклетъчен карцином.

В рамките на отделните хистологични типове се наблюдават специфични патогенетични модели. Ключова роля имат т.нар. „драйвър“ мутации, които насочват нормалните белодробни клетки към злокачествена трансформация. Сред най-честите са EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, KRAS, FGFR1 и MET. При НДРБД PD-1 е свръхекспресиран върху тумор-инфилтриращи Т-лимфоцити; взаимодействието му с PD-L1/ PD-L2 по повърхността на туморни/ имунни клетки активира инхибиторни сигнали и редуцира имунния надзор, улеснявайки туморната прогресия.

Ранните стадии са често безсимптомни, поради което повече от 50% от пациентите с НДРБД се диагностицират в локално авансирал стадий (ШВ/ ШС) или в метастатичен стадий (стадий IV). Най-честите локализации на метастази са кости (34,3%), бял дроб (32,1%), мозък (28,4%). Клиничната симптоматика при пациентите с НДРБД зависи от локализацията на тумора и степента на неговото регионално или метастатично разпространение, като приблизително 85% от пациентите с белодробен карцином проявяват симптоми към момента на диагностициране. При локално авансирал НДРБД най-честият начален симптом е кашлица (50-75% от случаите), нерядко се срещат диспнея, хемоптиза и болка. Дразнещата кашлица и персистиращата хриптяща експирация могат да отразяват ендобронхиална обструкция. При пациенти с метастатичен НДРБД към локалните симптоми се добавят системни прояви - главоболие, промени в психичния статус, неврологични симптоми, патологични фрактури, хепатомегалия и болка в дясно подребрие, обща слабост и загуба на тегло. В допълнение, пациентите често имат значими съпътстващи сърдечно-съдови и респираторни заболявания, хронични вирусни инфекции (хепатит В, хепатит С, човешки имунодефицитен вирус).



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



Libtayo (cemiplimab) е изцяло човешко моноклонално антитяло, имуноглобулин G4 (IgG4). Cemiplimab потенцира Т-клетъчните отговори, като блокира свързването на рецептора за програмирана клетъчна смърт - PD-1 с лигандите PD-L1 и PD-L2. Свързването на PD-1 с неговите лиганди, които се експресират от антиген-представящи клетки и могат да бъдат експресирани от туморни клетки и/или други клетки от туморната микросреда, води до инхибиране на Т-клетъчните функции, като пролиферация, секреция на цитокини и цитотоксична активност.

**Епидемиологични данни**

По данни от 2022 г. на GLOBOCAN, в България са отчетени 3 966 нови случая на рак на белия дроб. Сред заболялите има 2 916 мъже и 1 050 жени. Резултатите категоризират рака на белия дроб като втори по честота (12,1% от всички злокачествени заболявания) и първи по смъртност с 3 435 смъртни случая през 2022 г. (18,3% от всички ракови заболявания), както при мъжете, така и при жените.

**Данни за ефикасност**

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на cemiplimab са анализирани в 2 клинични проучвания.

**EMPOWER-Lung 1** оценява безопасността и ефикасността на cemiplimab спрямо двойна химиотерапия на базата на платина при пациенти със сквамозен или несквамозен НДРБД.

Първични крайни точки са общата преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS). Медианата на OS е значимо по-висока в рамото с cemiplimab към крайна дата 1 март 2020 г. спрямо химиотерапия. Оценената вероятност за преживяемост от началото до 12 и 24 месеца е съответно 70% за пациентите в рамото с cemiplimab в сравнение с 56% за пациентите в рамото с химиотерапия. При проследяване от 35 месеца, медианната OS при пациенти с потвърдена експресия на PD-L1  $\geq 50\%$ , лекувани със cemiplimab, възлиза на 26,1 месеца, като 52% от пациентите са починали, докато при лекувани с химиотерапия е 13,3 месеца, а починалите пациенти са 67%. PFS е значително по-висока в рамото с cemiplimab в сравнение с рамото с химиотерапия към крайната дата 1 март 2020 г.: съответно 6,2 месеца спрямо 5,6 месеца. Оценената вероятност за PFS от изходния период след 12 и 18 месеца е съответно 38% и 28% за пациентите в рамото с cemiplimab в сравнение със 7% и 4% за пациентите в рамото с химиотерапия. В популацията с PD-L1  $\geq 50\%$ , средната стойност за PFS е значимо по-висока в рамото с cemiplimab в сравнение с рамото с химиотерапия съответно 8,2 месеца спрямо 5,7 месеца. При проследяване от 35 месеца средната PFS е 8,1 месеца в групата, лекувана с cemiplimab, спрямо 5,3 месеца в групата, лекувана с химиотерапия. Както за OS, така и за PFS, повишените нива на експресия на PD-L1 корелират с увеличена преживяемост в популацията с PD-L1  $\geq 50\%$ .

Честота на обективния отговор (ORR) е вторична крайна точка и показва значимо по-високи стойности в рамото с cemiplimab в сравнение с рамото с химиотерапия (37% срещу 21%). В популацията с PD-L1  $\geq 50\%$ , ORR е 39% за cemiplimab спрямо 20% за химиотерапия. Продължителността на отговора (DOR) също е вторична крайна точка и



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



медианата е 21,0 месеца за рамото с cemiplimab и 6,0 месеца за рамото с химиотерапия. В популацията с PD-L1  $\geq 50\%$  медианната стойност на DOR е 16,7 месеца за рамото с cemiplimab и 6,0 месеца за рамото с химиотерапия.

**EMPOWER-Lung 3** оценява безопасността и ефикасността на cemiplimab в комбинация с двойна химиотерапия на базата на платина спрямо плацебо в комбинация с двойна химиотерапия на базата на платина при пациенти със сквамозен или несquamозен НДРБД.

Първична крайна точка е OS – към крайна дата 14 юни 2022 г., медианата на OS е значимо по-висока в рамото с cemiplimab+химиотерапия (21,1 месеца спрямо 12,9 месеца). Вторична крайна точка е PFS, като и там се наблюдава значимо по-висока стойност в рамото с cemiplimab+химиотерапия (8,2 месеца) в сравнение с рамото с плацебо+химиотерапия (5,5 месеца). ORR също е значимо по-висока в рамото с cemiplimab+химиотерапия, 43,6% спрямо рамото с плацебо+химиотерапия, 22,1%. При пациентите, които са постигнали отговор на терапията, медианната стойност на DOR е 16,4 месеца за рамото с cemiplimab+химиотерапия и 7,3 месеца за рамото с плацебо+химиотерапия. След 12, 18 и 24 месеца честота на OS се явява вторична крайна точка и оценената вероятност за преживяемост от изходното ниво е 66,4%, 53,7% и 42,7% за пациентите в рамото с cemiplimab+химиотерапия в сравнение съответно с 53,9%, 35,8% и 27,2% за пациентите в рамото с плацебо+химиотерапия.

#### Данни за безопасност

Най-честите нежелани реакции включват инфекции на горните дихателни пътища, анемия, неутропения, тромбоцитопения, намален апетит, кашлица, периферна невропатия, гадене, диария, запек, коремна болка, обрив, сърбеж, мускулно-скелетна болка, умора.

#### Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителни алтернативи на cemiplimab са избрани платина-базирана химиотерапия, pembrolizumab + платина-базирана химиотерапия, nivolumab+ipilimumab+платина-базирана химиотерапия, atezolizumab+carboplatin+nab-paclitaxel, atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel и bevacizumab+paclitaxel+carboplatin.

#### Фармакоикономически показатели

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

Представени са 2 оценки на cemiplimab като монотерапия за лечение от първа линия при възрастни пациенти с НДРБД с PD-L1  $\geq 50\%$  без EGFR, ALK или ROS1 аберации, които имат локално авансирал НДРБД и не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или метастатичен НДРБД, както и в комбинация с платина-базирана химиотерапия, показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с НДРБД с PD-L1  $>1\%$  без EGFR, ALK или



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



ROS1 аберации, които имат локално авансирал НДРБД и не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или метастатичен НДРБД. Както за монотерапията, така и за комбинираната терапия, оценката от HAS, Франция е положителна, а IQWiG, Германия не открива допълнителни клинични ползи.

### **Приложен анализ**

Проведени са анализи разход-ползност и разход-ефективност, при които крайните резултати по отношение на здравните ползи са представени под формата на добавени години живот с добро качество (QALY) и добавени години живот (LY), съответно.

Анализът е от перспективата на заплащащата институция – НЗОК. Избраният времеви хоризонт е до живот. Сравнителните алтернативи на cemiplimab+платина-базирана химиотерапия включват платина-базирана химиотерапия, pembrolizumab+платина-базирана химиотерапия, nivolumab+ipilimumab+платина-базирана химиотерапия, atezolizumab+carboplatin+nab-paclitaxel, atezolizumab+ bevacizumab+carboplatin+paclitaxel и bevacizumab+paclitaxel+carboplatin. Сравнителни алтернативи на cemiplimab монотерапия са pembrolizumab монотерапия, atezolizumab монотерапия и платина-базирана химиотерапия. Приложено е дисконтиране с 3,5% годишно за разходите и ползите. За оценка на разходната ефективност на оценяваната терапия е разработен модел на преживяемостта.

Стойностната-ефективност на здравната технология cemiplimab при избрания праг на рентабилност за България е определена за двата варианта на лечение – монотерапия и комбинирана терапия. Cemiplimab+платина-базирана химиотерапия показва по-високи разходи при добавени здравни ползи спрямо алтернативите платина-базирана химиотерапия и nivolumab+ipilimumab+платина-базирана химиотерапия. Cemiplimab+платина-базирана химиотерапия спестява разходи и води до добавени здравни ползи спрямо pembrolizumab+платина-базирана химиотерапия, както и при сравнение с nivolumab+ipilimumab+платина-базирана химиотерапия. Cemiplimab+платина-базирана химиотерапия спрямо bevacizumab+paclitaxel+carboplatin не е стойностно-ефективна алтернатива. От друга страна, спрямо atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel, лечението cemiplimab+платина-базирана химиотерапия попада под приетия праг за благоприятна стойностна ефективност за България.

Cemiplimab монотерапия доминира спрямо nivolumab+ipilimumab+платина-базирана химиотерапия и pembrolizumab+платина-базирана химиотерапия. Cemiplimab сравнен с платина-базирана химиотерапия, както и с atezolizumab и pembrolizumab попада под приетия праг за стойностна ефективност. Спрямо pembrolizumab монотерапия и atezolizumab+carboplatin+nab-paclitaxel, cemiplimab спестява разходи и подобрява качеството на живот и преживяемостта на пациентите.

### **Разходи, включени в анализа**

В анализа са включени разходи за терапия с оценяваната здравна технология, разходи за сравнителните алтернативи, разходи за приложение, разходи за контрол на заболяването, разходи за нежелани събития, разходи за последващо лечение, разходи за палиативни грижи.



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ**  
**НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**



### **Анализ на подгрупи**

Описани са разгледаните подгрупи съгласно развитието на заболяването - експресиращи съответно PD-L1  $\geq 50\%$  или PD-L1  $\geq 1\%$ , без EGFR, ALK или ROS1 аберации.

### **Анализ на бюджетното въздействие**

Анализът е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт на анализа на бюджетното въздействие е 5 години. Прогнозният брой пациенти с НДРБД с PD-L1  $\geq 50\%$  е 26 през първата година и 76 през петата година на анализа. Прогнозният брой пациенти с PD-L1  $\geq 1\%$  е 32 през първата година и 94 през петата година на анализа. Разработени са два сценария – „свят с Libtayo” и „свят без Libtayo” за всяка от двете популации пациенти.

Проведените анализи на бюджетното въздействие демонстрират, че реимбурсирането на оценяваното терапевтично показание в Приложение 2 на ПЛС генерира спестявания на НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

### **Заклучение**

Здравната технология Libtayo (cemiplimab) е изцяло човешко моноклонално антитяло, имуноглобулин G4 (IgG4). Cemiplimab потенцира Т-клетъчните отговори, като блокира свързването на рецептора за програмирана клетъчна смърт - PD-1 с лигандите PD-L1 и PD-L2. Свързването на PD-1 с неговите лиганди, които се експресират от антиген-представящи клетки и могат да бъдат експресирани от туморни клетки и/или други клетки от туморната микросреда, води до инхибиране на Т-клетъчните функции, като пролиферация, секреция на цитокини и цитотоксична активност.

Проведените анализи разход-ползност и разход-ефективност изследват разходната ефективност на cemiplimab при приложение като монотерапия или като комбинирано лечение с химиотерапия, базирана на платина. И в двата случая, оценяваният лекарствен продукт подобрява преживяемостта и добавя години живот с добро качество в сравнение с алтернативите. В повечето случаи, здравната технология попада под приетия праг за стойностна ефективност за България

Според анализа на бюджетното въздействие реимбурсирането на оценяваното терапевтично показание на Libtayo води до спестен разход за НЗОК.