ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Tecentriq

1200 mg – 20 ml concentrate for solution for infusion x 1 vial

atezolizumab

Терапевтично показание	в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), които до сега не са били лекувани и имат PD-L1 експресия между 1% и 49%, или чернодробни метастази. При пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД, в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин е показан само след неуспех на подходящи таргетни терапии
Начало – край на процедурата	15.05.2019 г. – 23.12.2019 г.
Окончателно решение	добавя терапевтичното показание на лекарствения продукт в Приложение № 2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.

Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка на здравната технология за лекарствения продукт Tecentriq

Здравен проблем

Ракът на белия дроб е най-често срещаният рак в света. Класифицира се в зависимост от хистологията си, като двете му основни форми са недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) и дребноклетъчен рак на белия дроб. По-разпространеният тип, който обхваща около 85% от всички случаи на рак на белия дроб, е НДРБД, като повечето пациенти с НДРБД се диагностицират с авансирало заболяване. Ракът на белите дробове остава водеща причина за смърт, свързана с онкологични заболявания в световен мащаб. По-голяма част от пациентите са диагностицирани с вече напреднало заболяване, при което степента на преживяемост от 5 години е ниска, особено при пациенти с множество метастази (5-годишната преживяемост е около 5% за стадий IV). Съгласно Международната класификация на болестите (МКБ)-10, кодът за рак на бял дроб е "C34. Злокачествено новообразување на бронхите и белия дроб".

Ракът на белия дроб в начална фаза обикновено е асимптоматичен, с относително малко симптоми, свързани с болестта, които засягат HRQoL (свързано със здравето качество на живот), така че повечето пациенти, които са диагностицирани, са с локално напреднало или метастатично заболяване. При диагностиката е необходима пълна анамнеза за пациента, включително статут на тютюнопушене, съпътстващи заболявания, загуба на тегло, функционално състояние (PS) и физикален преглед. Може да се извърши визуално изследване на трахеята и по-големите дихателни пътища, както и да се вземат проби от тъканна биопсия от белите дробове и медиастиналните лимфни възли, за да се даде възможност за по-точна диагностика, както и хистологични и биомаркерни анализи. Клиничните насоки препоръчват рентгенова и компютърна томография (CT) на гръден кош за определяне на мястото, размера, разпространението на тумора и участието на лимфните възли. Изследване с флуородеоксиглюкозна (FDG) позитронна емисионна томография (PET), магнитно-резонансна томография или радионуклидно сканиране на костите може да се препоръча за откриване на екстраторакални лезии при пациенти с напреднало или метастатично заболяване. Молекулярно тестване за EGFR мутации, ROS1 мутации и ALK пренареждания се препоръчва при всички пациенти с напреднал неплоскоклетъчен НДРБД, за да се определи подходящото лечение.

Приблизително 30% от пациентите с напреднал рак на белия дроб имат симптоми, свързани с първичния тумор (кашлица, диспнея, болка в гърдите и хемоптиза). 35% са с неспецифични системни симптоми, предполагащи метастази, включително анорексия, загуба на тегло и умора, а други 35% със симптоми, специфични за метастазите локализации. Според проучванията, голяма част от пациентите с НДРБД в стадий IIIB / IV съобщават за умора (100%), анорексия (97%), диспнея (95%), кашлица (93%), болка (92%) и хемоптиза (63%), като умора, кашлица, анорексия и диспнея са най-тежките симптоми.

Tecentriq (atezolizumab) е първия одобрен инхибитор, насочен към лиганда PD-L1. Лекарственият продукт в комбинация с bevacizumab, paclitaxel и carboplatin е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен недребноклетъчен рак на белите дробове. Комбинираното приложение на atezolizumab води до съществено увеличение на продължителността на живот, в сравнение с bevacizumab и химиотерапия (paclitaxel и carboplatin). Алтернативната комбинация на pembrolizumab с химиотерапия също се свързва с повече здравни ползи, в сравнение само с химиотерапия.

Tecentriq в комбинация с bevacizumab, paclitaxel и carboplatin е включена в следните ръководства:

- Препоръки на European Society of Medical Oncology (ESMO), 2018
- Препоръки на National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2019 v.4
- Национални медицински стандарти за системно лекарствено лечение, оценка на лечебен ефект и проследяване на злокачествени солидни тумори при възрастни. Национално Консенсусно решение на Българско Онкологично Дружество (БОНД), 2019
- Фармакотерапевтично ръководство по медицинска онкология, публикуван на официалната страница на Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти (НСЦРЛП)

Tecentriq в комбинация с bevacizumab, paclitaxel и carboplatin е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен недребноклетъчен рак на белите дробове. При пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД, Tecentriq в комбинация с bevacizumab, paclitaxel и carboplatin е показан само след неуспех на подходящи таргетни терапии. Предложената здравна технология е одобрена за лечение при пациенти, независимо от PD-L1 статуса и не изисква наличието на диагностичен тест.

Здравната технология комбинира няколко доказано ефективни терапевтични подхода при лечението на несквамозен НДРБД:

- Приложението на paclitaxel и carboplatin физически унищожава раковите клетки и подпомага експозицията на туморни антигени, които активират имунната система.
- Bevacizumab подпомага активацията на Т лимфоцитите, възстановява туморната васкулатура и влияе благоприятно върху имуно-супресиращата туморна микросреда.
- Atezolizumab възстановява ефективния противотуморен отговор като блокира взаимодействието между PD-1 и PD-L1 и подпомага активацията на Т лимфоцити в лимфните възли.

Здравната технология подобрява общата преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресия (PFS) при пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД.

Епидемиологични данни

За 2018 г., по данни на GLOBOCAN, в световен мащаб са диагностицирани 2 093 876 случая на рак на белия дроб (11,6% от новодиагностицираните ракови заболявания), а броят на смъртните случаи е 1 761 007 (18,4% от смъртните случаи от ракови заболявания). В Европа, броят на новодиагностицираните случаи за 2018 г. е 470 039 (22.4% от новодиагностицираните ракови заболявания), а броят на смъртните случаи – 387 913 (22% от всички смъртни случаи от ракови заболявания).

Според Националния Раков Регистър ракът на белия дроб е на първо място сред злокачествените заболявания при мъжете с 18,5% и съответно 5,4% при жените у нас. Повече от половината случаи са диагностицирани в напреднал стадий III или IV. Ракът на белия дроб се среща основно при пациенти в напреднала възраст.

Заболеваемостта от рак на белия дроб при мъжете е 85,5 на 100 000 и съответно 21,7 при жените.

Данни за ефикасност

Проведено е едно рандомизирано 1:1:1 с три рамена, многоцентрово, отворено, фаза III проучване, оценяващо ефикасността и безопасността на atezolizumab в комбинация с carboplatin + paclitaxel със или без bevacizumab, в сравнение с bevacizumab + carboplatin + paclitaxel при нелекувани пациенти с (метастатичен) неплоскоклетъчен NSCLC в стадий IV. Продължителността на проучването е 2 години и 9 месеца.

Име на проучването: IMpower150 (ClinicalTrials.gov number, NCT02366143)

Клинично изпитване	Държава/ държави	Участници	Вид на проучването, продължителност	Интервенция	Сравнителни алтернативи	Резултати
IMpower150	Аржентина, Австралия, Австрия, Белгия, Бразилия, България, Канада, Чили, Франция, Германия, Италия, Япония, Латвия, Литва, Мексико, Холандия, Перу, Португалия, Русия, Сингапур, Словакия, Испания, Швейцария, Тайван, Украйна, САЩ	1202 Мъже или жени > 18 години Мъже 59.9% Възраст 62.8 години Чернодробни метастази в началото – 13.5% Етнос – испанци или латиноси 9.6%, друг – 85.2%, не е докладван 4.2%, неизвестен 1.1% Раса – бяла 82.2%, азиатска 12.5% Тегло 72.4 кг Начален ECOG: 0 – 43.3%; 1 – 56.7%	Рандомизирано 1:1:1 с три рамена, многоцентрово, отворено, фаза III проучване, оценяващо ефикасността и безопасността на atezolizumab в комбинация с carboplatin + paclitaxel със или без bevacizumab, в сравнение с bevacizumab + carboplatin + paclitaxel при нелекувани пациенти с (метастатичен) неплоскоклетъчен NSCLC в стадий IV Продължителност: 03.2015 – 01.2018 г. (2 години и 9 месеца)	Atezo + Bev + CP	Atezo + Bev + CP срещу Atezo + CP срещу Bev + CP	PFS: 11.3 за ABCP спрямо 6.8 месеца за BCP OS: 19.2 за ABCP спрямо 14.7 месеца за BCP Прогресия на заболяването или смърт (към 15.07.2017 г): 62.6% за ABCP спрямо 79.8% за BCP Смъртност (към 22.01.2018 г): 49.9% за ABCP спрямо 58.5% за BCP PFS на 6-и месец: 71.7 за ABCP спрямо 57.0 месеца за BCP PFS на 12-и месец: 46.0 за ABCP спрямо 18.0 месеца за BCP ORR: 63.5% за ABCP спрямо 48.0% за BCP

Според последния анализ на данните, комбинацията atezolizumab с carboplatin + paclitaxel и bevacizumab демонстрира статистически значимо подобряване на преживяемостта без прогресия (PFS) спрямо групата пациенти, лекувани в контролното рамо 8.3 месеца (7.7, 9.8) спрямо 6.8 месеца (6.0, 7.1) (стратифициран HR 95% CI: 0.59 (0.50, 0.70) p<0.0001). В групата пациенти с EGFR мутирал/ALK+ преживяемостта без прогресия също е била в полза на групата, лекувана с

atezolizumab+carboplatin+paclitaxel+bevacizumab спрямо контролното рамо: 10.0 месеца (7.9, 15.2) спрямо 6.1 месеца (5.6, 8.4) (нестратифициран HR 95% CI: 0.552 (0.35, 0.87)).

Анализ на общата преживяемост също демонстрира убедителна полза за пациентите, лекувани с atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel: в групата пациенти, без EGFR мутирал/ALK+ (ITT WT) общата преживяемост е била 19.2 (17.0, 23.8) месеца в експерименталното рамо спрямо 14.7 (13.3, 16.9) в контролното рамо (стратифициран HR 95% CI: 0.78 (0.64, 0.96), p 0.0164). При пациентите с EGFR мутирал/ALK+ медианата на общата преживяемост в рамото с atezolizumab+ bevacizumab+ carboplatin+paclitaxel не е била достигната, а за контролното рамо е била 17.5 месеца (95% CI: [10.4, NE]), HR 0.54 (95% CI: [0.29, 1.03]).

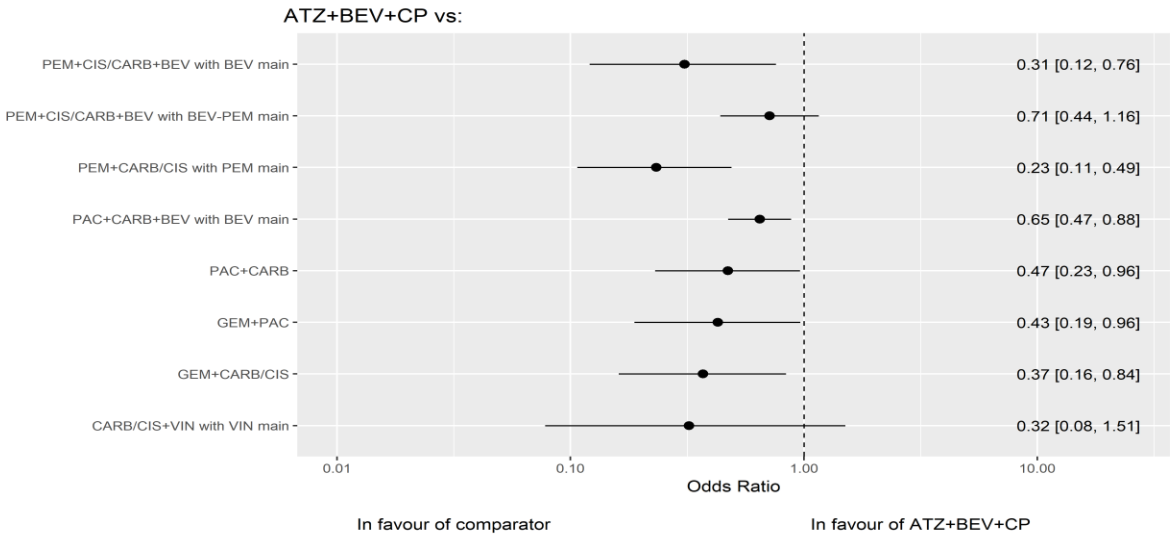
В ITT-WT популацията делът на пациентите с потвърден обективен отговор (пълен отговор [CR] или частичен отговор [PR]) е по-голям в групата на atezolizumab+ bevacizumab+ carboplatin+paclitaxel (55.3%; 95% CI: [50.0, 60.6]) в сравнение с групата на bevacizumab+carboplatin+paclitaxel (40.4%; 95% CI: [35.0, 45.9]; коефициент на вероятностите [OR]: 1.83; 95% CI: [1.35, 2.49]). Повече пациенти в групата на atezolizumab+ bevacizumab+ carboplatin+paclitaxel в сравнение с групата на bevacizumab+carboplatin+paclitaxel достигат CR (2,5% срещу 0,6%) или PR (52,8% срещу 39,8%). Повече пациенти в групата на bevacizumab+carboplatin+paclitaxel в сравнение с групата на atezolizumab+ bevacizumab+ carboplatin+paclitaxel имат най-добър отговор - стабилно заболяване (SD; 40,1% срещу 28,9%) или PD (10,2% срещу 5,9%). Резултатите в ITT популацията са подобни на тези, наблюдавани в ITT-WT популацията.

В ITT-WT популацията лечението с atezolizumab+ bevacizumab+ carboplatin+paclitaxel води до удължаване на продължителността на отговора (DOR) в сравнение с bevacizumab+carboplatin+paclitaxel. Сред пациентите с потвърден отговор медианата на DOR е по-голяма в групата на atezolizumab+ bevacizumab+ carboplatin+paclitaxel (11,5 месеца) в сравнение с групата на bevacizumab+carboplatin+paclitaxel (6,4 месеца). Стратифицираният HR е 0.45 (95% CI: [0.34, 0.59]). Трябва да се отбележи, че към момента на събиране на данните 39,1% от пациентите в рамото с atezolizumab+ bevacizumab+ carboplatin+paclitaxel са имали отговор към лечението в сравнение с 13,4% в рамото с bevacizumab+carboplatin+paclitaxel.

По-голяма част от пациентите в рамото с atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel са имали потвърден обективен отговор в ITT-WT популацията (пълен отговор [CR] или частичен отговор [PR]) (55.3%; 95% CI: [50.0, 60.6]) в сравнение с групата на bevacizumab+carboplatin+paclitaxel (40.4%; 95% CI: [35.0, 45.9]; коефициент на вероятностите [OR]: 1.83; 95% CI: [1.35, 2.49]). Лечението със здравната технология се характеризира също със значително по-дълга медиана на продължителност на отговора спрямо контролното рамо (11.5 спрямо 6.4 месеца, съответно) в ITT-WT популацията. Сходни са резултатите при всички лекувани пациенти (ITT популацията). При лечение със здравната технология очакваната преживяемост е по-голяма, отколкото при повечето компаратори (екстраполиране за период от 60 месеца). Комбинацията се понася добре от пациентите и не е регистрирано клинично значимо влошаване на качеството им на живот в сравнение с контролното рамо.

Данни за безопасност

Резултатите от мрежови мета анализ сочат, че вероятността за прекратяване на лечението поради НЛР с предложената здравна технология е по-ниска в сравнение с другите сравнявани технологии:



Atezolizumab в комбинация с химиотерапия с или без bevacizumab е с добра поносимост и с профил на безопасност, отговарящ на всеки един отделен лекарствен продукт. Резултатите за дела на пациентите с поне едно НЛР (без значение от степента) е в съответствие с първия междинен анализ и са сходни между групите (bevacizumab+carboplatin+paclitaxel: 99,0%; atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel: 98,2%; atezolizumab + carboplatin+paclitaxel: 97,8%). НЛР от степен 3-4 са сравними между групите (bevacizumab+carboplatin+paclitaxel: 58.4%; atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel: 63.6%; atezolizumab + carboplatin+paclitaxel: 57.5%). НЛР от степен 3-4, свързани с лечението, са по-високи в групата на atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel (56,7%) в сравнение с групата на bevacizumab+carboplatin+paclitaxel (48,5%) и групата на atezolizumab + carboplatin+paclitaxel (43,0%). Делът на пациентите с НЛР, считани от изследователя за свързани с лечението, е сравним между групите (bevacizumab+carboplatin+paclitaxel: 95,7%; atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel: 94,1%; atezolizumab + carboplatin+paclitaxel: 94,3%). Честотата на нежелани лекарствени събития от специален интерес (AESI) за atezolizumab при втория междинен анализ е в съответствие с първия междинен анализ, както и с известния профил на безопасност на atezolizumab. По-голямата част от AESI при atezolizumab са леки или умерени по тежест. Честотата на НЛР от специален интерес при bevacizumab е в съответствие с докладваната по време на първия междинен анализ, както и с известния профил на безопасност на bevacizumab.

Данни за сравнителни алтернативи

Алтернативите, които частично или изцяло биха могли да бъдат изместени при въвеждането на новата технология са

- Bevacizumab+Paclitaxel+ платина-базирана терапия
- Pemetrexed+платина-базирана терапия с поддържащо лечение с Pemetrexed
- Pemetrexed + платина-базирана терапия
- Gemcitabine + платина-базирана терапия
- Vinorelbine + платина-базирана терапия
- Paclitaxel + платина-базирана терапия
- Pembrolizumab+Pemetrexed+платина-базирана терапия

Atezolizumab до момента се реимбурсира от НЗОК като монотерапия при възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД след предшестваща химиотерапия, както и за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал уротелен карцином (УК).

Фармако-икономически показатели

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

Представени са заключенията от държавните институции на Великобритания и Германия. Оценката на NICE (Великобритания) е положителна с определени препоръки, а оценката на IQWiG (Германия) не е положителна по отношение на добавените ползи.

Приложен анализ

Използван е метод разход-полезност (CUA) с дългосрочни измерители на терапевтичните резултати (продължителност на живота (LYG) и година живот, съобразена с качеството (QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция – НЗОК. С 3,5% годишно са дисконтирани както разходите, така и резултатите. Анализът е приложен за 20 годишен период, който е твърде дълъг предвид очакваното развитие на заболяването. Приложен е модел на преживяемостта (partitioned survival model) за оценка на стойностната ефективност на atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel спрямо терапевтичните алтернативи. След прогнозиране на преживяемостта е изграден модел на Марков от 3 състояния, съответно без прогресия, прогресия и смърт. Моделирани са данни за дългосрочна преживяемост (OS), продължителност на преживяемостта без прогресия (PFS) и време до преустановяване на лечението (TTD). Сравнителните алтернативи са подбрани от мрежов метаанализ (NMA) при лечението на пациенти с НДРБД, които са с неплоскоклетъчна хистология на тумора.

Представен е подгрупов анализ на три подгрупи пациенти, които по данни от клинични проучвания имат най-голяма полза при лечение с atezolizumab и bevacizumab:

- пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен несквамозен НДРБД, само след неуспех на подходящи таргетни терапии (**EGFR/ALK+ подгрупа пациенти**),
- пациенти с несквамозен НДРБД, които досега не са били лекувани и с PD-L1 експресия между 1% и 49% (**подгрупа пациенти с ниски нива на PD-L1 експресия или без PD-L1 експресия (PD-L1 0-49%)**),
- пациенти с несквамозен НДРБД, които досега не са били лекувани и които имат чернодробни метастази (**подгрупа пациенти с чернодробни метастази**).

При всяка група пациенти са изчислени ICER при сравнение на терапия с atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel и съответните алтернативи.

При **EGFR/ALK+ подгрупа пациенти** е сравнена терапия с atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel спрямо платина базирана терапия и спрямо Pembrolizumab +платина-базирана терапия+поддържащо лечение с Pembrolizumab.

При **подгрупата пациенти с ниски нива на PD-L1 експресия или без PD-L1 експресия (PD-L1 0-49%)** е сравнена терапия с atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel спрямо bevacizumab+carboplatin+paclitaxel; спрямо Pembrolizumab +платина-базирана терапия и спрямо Pembrolizumab +платина-базирана терапия+поддържащо лечение с Pembrolizumab.

При **подгрупата пациенти** с чернодробни метастази е сравнена терапия с atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel спрямо bevacizumab+carboplatin+paclitaxel.

При **EGFR/ALK+ подгрупата пациенти** стойностите на ICER са най-ниски, съответно лечението при тях е най-рентабилно.

При трите разглеждани подгрупи пациенти при сравнение с наличните терапевтичните алтернативи, комбинираната терапия с atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel постига по-висока стойност на придобити здравни ползи и по-висок директен разход за пациент. atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel демонстрира терапевтично превъзходство, изразено с повече спечелени години живот и QALY. Съществува неудовлетворена нужда от използването на имунотерапии за лечение при тези подгрупи пациенти, при които комбинацията atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel демонстрира клинично значими ползи по отношение на OS и PFS.

Проведени са анализи на чувствителността на всички подгрупи пациенти (детерминистични и вероятностни), които показват, че различни фактори повлияват инкременталното съотношение като разходите, здравните ползи и здравни грижи. Анализът на чувствителността потвърждава резултатите от основния анализ.

Разходи за оценяваната здравна технология

Включените разходи са - за лекарствена терапия с atezolizumab в комбинация с bevacizumab, paclitaxel и carboplatin; за лекарствена терапия с алтернативи; разходи за приложение; разходи за наблюдение и проследяване на заболяването, за палиативни грижи и нежелани реакции.

Оценка на бюджетното въздействие

Представени са два анализа на бюджетното въздействие, съответно за EGFR/ALK+чернодробни метастази и при пациентите с PD-L1 експресия 1-49%. Представени са всички налични алтернативи и броя на всички подходящи пациенти е разпределен между тях.

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от перспективата на НЗОК с времеви хоризонт 5 години. Целевата популация започва от 56 пациенти през първата година и достига до 105 пациенти през петата години.

Въвеждането на новата технология води до спестявания за НЗОК в рамките на 5 годишния период спрямо основната терапевтична алтернатива – комбинирана терапия с pembrolizumab, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Ракът на белия дроб е най-често срещаното онкологично заболяване като по-голямата част от случаите са диагностицирани напреднал стадий, който се характеризира с ниска 5-годишна преживяемост. С напредване на заболяването пациентите срещат трудности в изпълнението на ежедневни дейности и са зависими от помощта на близките. Здравната технология *Tecentriq (atezolizumab), в комбинация с bevacizumab, paclitaxel и carboplatin е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД. При пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД, Tecentriq в комбинация с bevacizumab, paclitaxel и carboplatin е показан само след неуспех на подходящи таргетни терапии.*

Здравната технология комбинира няколко доказано ефективни терапевтични подхода при лечението на несквамозен НДРБД и е с доказана клинична ефективност и безопасност:

- като приложението на paclitaxel и carboplatin физически унищожава раковите клетки и подпомага експозицията на туморни антигени, които активират имунната система.
- Bevacizumab от своя страна подпомага активацията на Т лимфоцитите, възстановява туморната васкулатура и влияе благоприятно върху имуно-супресиращата туморна микросреда.
- имунотерапията с atezolizumab възстановява ефективния противотуморен отговор като блокира взаимодействието между PD-1 и PD-L1 и подпомага активацията на Т лимфоцити в лимфните възли. Комбинацията е с доказа клинична ефикасност и безопасност.

Лечение със здравната технология подобрява средната общата преживяемост (OS) с 4,9 месеца и преживяемост без прогресия (PFS) с 1.6 месеца спрямо стандартно лечение с bevacizumab+carboplatin+paclitaxel в ITT популацията.

Tecentriq в комбинация с carboplatin, paclitaxel и bevacizumab, значително подобрява общата преживяемост в сравнение с bevacizumab + химиотерапия. При трите разглеждани подгрупи пациенти при сравнение с наличните терапевтичните алтернативи, комбинираната терапия с atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel постига по-висока стойност на придобити здравни ползи при по-висок директен разход за пациент. Въвеждането на новата технология се свързва с по- ниски разходи за НЗОК в рамките на 5 годишния период спрямо основната терапевтична алтернатива – комбинирана терапия с pembrolizumab.