ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Keytruda

50 mg powder for concentrate for solution for infusion x 1

25 mg/ml – 4 ml concentrate for solution for infusion x 1

pembrolizumab

Терапевтично показание	Монотерапия за адювантно лечение на възрастни с меланом стадий III и засягане на лимфни възли, при които е извършена пълна резекция
Начало – край на процедурата	02.07.2019 г. – 16.12.2019 г.
Окончателно решение	Добавя терапевтично показание 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, с ниво на заплащане 100%.

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

Здравен проблем

Меланомът е злокачествено агресивно заболяване, с висок растежен потенциал и склонност за метастазиране. Като основни рискови фактори за развитие му се определят: наследственост, продължително излагане на слънчева светлина, излагане на изкуствена ултравиолетова светлина, светла кожа. Кожният меланом представлява по-малко от 5% от всички ракови кожни заболявания, но причинява 90% от всички смъртни случаи, свързани с рак на кожата. Над 95% от меланомът се развива върху кожата, но може да засегне очите (увеален меланом), лигавицата на синусите, носната кухина, устната кухина (лигавичен меланом).

Хората с меланом III стадий, при които е извършена пълна резекция все още са изложени на висок риск от рецидив на заболяването, а 5-годишната преживяемост без рецидив е от 28 до 44%. Около 50 до 55% е изчислена петгодишната оценка за преживяемостта на болестта в III стадий. Това поставя тази популация болни на изложен риск. В последната година се доказа, че адювантното приложение на Pembrolizumab при болни в посочения стадий, при които е осъществена радикална резекция и лимфна дисекция сигнификантно намалява риска от рецидив или далечно разпространение на болестта.

Епидемиологични данни

В 5%-9% от случаите на меланом пациентите се диагностицират с регионално заболяване, а 4%-5% от новодиагностицираните пациенти са с 13 отдалечени метастази. При пациенти с меланом без метастази стадий III, при които е извършена хирургическа резекция, е докладвана следната честота на поява на 51.0%, а честотата на рецидиви е 90%.

По данни на Българския национален раков регистър стандартизираната заболеваемост в България от кожен меланом е по-ниска от средната за Европа (11,5/100 хил. мъже и 11,3/100 хил. жени).

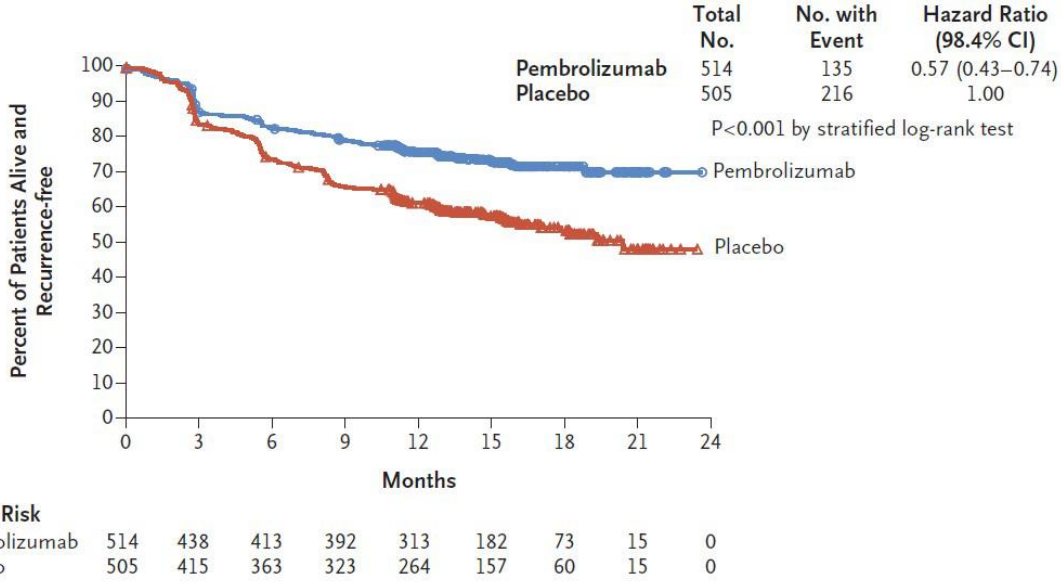
Основната форма на лечение на операбилен меланом е хирургическо отстраняване с широка ексцизия. От средата на 90-те години стандартът при лечението на меланом е вземане на материал за биопсия от сентинелните лимфни възли за определяне на стадия и прогнозата. При пациенти с метастази в лимфните възли се препоръчва тяхното пълно отстраняване. Адювантната системна терапия е показана при пациенти с висок риск от рецидив (стадий IIB или по-напреднал), определен въз основа на плътността на първичния тумор, улцерацията, честота на митозата и степента на засягане на лимфните възли.

Данни за ефикасност

Данните са от основното клинично изпитване KEYNOTE-054, оценяващо ефикасността на адювантната терапия с pembrolizumab при меланом в стадий III и мета анализ с представени като мрежова диаграма за RFS (recurrence free survival) стойности от терапии в сравнение с наблюдение.

Първична крайна точка на регистрационното проучване е преживяемост без рецидив (RFS, recurrence-free survival) в общата популация с намерение за лечение (ITT, intention-to-treat) и в подгрупата пациенти, които са положителни за туморна PDL1 експресия. Вторични крайни точки са: преживяемост без далечни метастази (DMFFS, distant metastasis-free survival), обща преживяемост (OS, overall survival), оценка на безопасността, и оценка на качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL).

До датата на приключване събирането на данни за междинен анализ, медианата на проследяване на RFS е 15.1 месеца, а броят на RFS събитията е 351 (34.4%). Преживяемостта без рецидив е значително по-дълга в групата с pembrolizumab в сравнение с плацебо групата (съотношение на риска за рецидив или смърт 0.57; 98.4% CI, 0.43 до 0.74; фигура 1).



Фигура 1 Преживяемост без рецидив в общата популация (ITT)

RFS според туморната *PD-L1 експресия*

В подгрупата от 853 пациенти, които са положителни за туморна PD-L1 експресия (скор на меланома ≥ 2), 12-месечната честота на преживяемост без рецидив е 77.1% (95% CI, 72.7 до 80.9) в pembrolizumab групата и 62.6% (95% CI, 57.7 до 67.0) в плацебо групата. Преживяемостта без рецидив е значително по-дълга в групата, лекувана с pembrolizumab в сравнение с плацебо групата (съотношение на риска за рецидив или смърт 0.54; 95% CI, 0.42 до 0.69; p<0.001).

Благоприятният ефект от лечението с pembrolizumab е сходен при пациентите със заболяване в стадий IIIA, IIIB или IIIC; 12-месечната честота на преживяемост без рецидив за пациентите със стадий на заболяването IIIB или IIIC, лекувани с pembrolizumab, е 72.2% (95% CI, 67.7 до 76.2). В допълнение, след повторен анализ, този път спрямо критериите на AJCC, 8-мо издание, преживяемостта без рецидив се подобрява при всички подстадии.

Ползите от лечението с pembrolizumab, също така, са сходни при пациентите, имащи лимфни възли с микро- или макро-метастази; ползата от лечението с pembrolizumab е по-голяма при пациентите с улцериран меланом, макар и не със

статистически значима разлика, в сравнение с тези с неулцериран меланом. Статусът по отношение на BRAF, полът, и индексът на телесна маса при изходно ниво не повлияват значително разликата в RFS между двете групи pembrolizumab и плацебо.

Анализ на данните, докладвани от пациентите

Основна цел на оценката на качеството на живот (HRQoL) е определяне влиянието на адювантната имунотерапия спрямо плацебо. Резултатите потвърждават, че pembrolizumab поддържа HRQOL в сравнение с плацебо, когато се прилага като адювантна терапия при пациенти с резекция на високо-рисков меланом в III стадий.

Данни за безопасност

Най-честите съобщавани нежелани странични реакции за Pembrolizumab са: пнемонити, анемия, тромбоцитопения, хипотиреоидизъм, намален апетит, безсъние, главоболие, диспнея, кашлица, колит, коремна болка, нефрити, обрив, пруритус, мускулно-скелетни болки. В клиничното проучване KEYNOTE 054 най-често съобщаваните НЛР по намаляваща честота (честота ≥ 15%) са както следва:

• За групата с pembrolizumab: умора, диария, пруритус, главоболие, гадене и артралгия

• За плацебо групата: умора, диария, главоболие, повишаване на теглото и хипертония

НЛР са сравними между двете групи с изключение на по-високата честота на хипотироидизъм, хипертироидизъм и пруритус в групата с прием на pembrolizumab. В двете терапевтични групи повечето НЛР са от степен 1 или 2 по тежест.
Най-често докладваната сериозна НЛР в двете групи е базално-клетъчен карцином (3.3% в рамото с прием на pembrolizumab и 5.0 % в плацебо групата).

Пациентите от групата, приемаща pembrolizumab претърпяват повече НЛР от особен интерес в сравнение с пациентите от плацебо групата (съответно 34.0 % срещу 7.6%). Повечето от НЛР от особен интерес са от степен 1 или 2 по тежест и са преодолими чрез прекъсване на лечението, преустановяване на лечението и/или кортикостероидна терапия. Най-често съобщаваните НЛР от особен интерес в групата с pembrolizumab са хипотироидизъм, хипертироидизъм, пневмонит, колит и тиреоидит.

Данни за сравнителни алтернативи

Съгласно последно публикуваните насоки за лечение на меланом, настоящата оценка разглежда рутинното наблюдение на пациентите като сравнителна алтернатива на Keytruda (pembrolizumab) за посочената индикация.

Предимства на новата здравна технология са насочени най-вече при болни с ангажирани лимфни възли, тъй като те имат най-висок риск от рецидив и метастазиране и най-ниска честота на преживяемост от всички пациенти с резектабилен меланом. Стандартната адювантна терапия с интерферон (IFN) демонстрира малко подобрение в преживяемостта без рецидив и в общата преживяемост, като в същото време е свързана с умора и риск от животозастрашаващи невропсихиатрични нарушения. При по-новите адювантни терапии като ipilimumab и dabrafenib + trametinib също съществуват опасения

относно безопасността (тежки и продължителни НЛР като колит и ендокринопатия при ipilimumab, пирексия, умора и гадене при комбинираната терапия dabrafenib + trametinib).

В ЕС стандартното лечение за меланом в стадий III е наблюдение или IFN при пациенти, които могат да понесат лечението с IFN.

Фармако-икономически показатели

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

Извършена е оценка на здравната технология от NICE, Великобритания. Препоръките на NICE са, че pembrolizumab е възможна адювантна терапия при възрастни с меланом стадий III и засягане на лимфни възли, при които е извършена пълна резекция и е включено в терапевтичния алгоритъм на лечение.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономически анализ разход-полезност с измерител на резултата QALY, изчислено на база полезност, и LYG. Перспективата на анализа е на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), времевия хоризонт до живот е съобразен с развитието на заболяването, ниво на дисконтиране на разходите и резултатите е 3,5%. Като сравнителна алтернатива е избрано рутинно наблюдение (плацебо). За моделиране развитието на заболяването е приложен модел на Марков с преход между 4 здравните състояния: без рецидив (RF), локорегионален рецидив (LR), отдалечени метастази (DM) и смърт. Продължителността на цикъла е 1 седмица. За оценка на несигурността са приложени пробабилистичен и детерминистичен анализ на чувствителността.

Приложението на pembrolizumab като адювантна терапия води до 8,28 години (LYs) прекарани в състояние без рецидив спрямо 4,04 LYs при рутинно наблюдение. Очаква се pembrolizumab да доведе до значимо подобрение в качеството на живот и преживяемостта на пациентите с меланома стадий III спрямо рутинно наблюдение – 8,00 QALYs спрямо 5,05 QALYs; 9,98 LYs спрямо 6,46 LYs. ICER на сравняваните подходи при целевата група пациенти (адювантна терапия с pembrolizumab спрямо рутинно наблюдение) е под прага на рентабилност. Pembrolizumab, приложен като адювантна терапия, е стойностно ефективен подход спрямо рутинното наблюдение на пациентите с меланом стадий III, след пълна резекция на засегнатите от заболяването лимфни възли. Проведеният еднопосочен анализ на чувствителността установява, че pembrolizumab остава стойностно-ефективна алтернатива.

Анализ на подгрупите е неприложим.

Разходи за оценяваната здравна технология

Изчислени са следните видове разходи:

1. За адювантна терапия с pembrolizumab
2. За последващо лечение в случай на рецидивирала и метастатична болест
3. За приложение на лекарства
4. За наблюдение и проследяване, за медицински услуги (ЯМР, хоспитализация, ПКК, палиативни грижи, КТ и др.) като е представена и честотата на използване на тези

услуги в зависимост от състоянието на пациента: без рецидив, с локорегионален рецидив, с отдалечени метастази.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата публична институция НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Прогнозният брой пациенти, диагностицирани с меланом (МКБ С43) в стадий III и засягане на лимфни възли, при които е извършена пълна резекция и показани за лечение с Keytruda за следващия 5 годишен период от време е 13 пациенти през първата година, които достигат до 27 през петата година.

Проведен е анализ на чувствителността за тестване на несигурните параметри. Включването на показанието монотерапия за адювантно лечение на възрастни с меланом стадий III и засягане на лимфни възли, при които е извършена пълна резекция за лекарствения продукт *Keytruda* в ПЛС, ще доведе до увеличение на разходите за НЗОК с всяка следваща година, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Приложението на Keytruda в доза 200 mg на всеки три седмици като адювантна монотерапия при пациенти с пълна резецкия на меланом в стадий III се основават на клинична ефикасност и безопасност. Резултатите от основното клинично проучване (KEYNOTE054) показват статистически и клинично значимо подобрение в преживяемостта без рецидив, независимо от подстадия на заболяването, PDL1 експресионния статус на тумора и BRAF мутационния статус. Резултатите, докладвани от пациентите, потвърждават, че pembrolizumab поддържа качеството на живот, свързано със здравето, в сравнение с плацебо. Профилът на безопасност на адювантната монотерапия с pembrolizumab е в съответствие с установения профил на безопасност на pembrolizumab.
Keytruda **е стойностно-ефективна терапия спрямо рутинно наблюдение** като ICERs са под прага на рентабилност. Очаква се приложението на лекарствения продукт Keytruda да **генерира разходи за заплащащата институция**, които да нарастват всяка следваща година в рамките на 5-годишния времеви хоризонт на АБВ предвид очакваното нарастване в броя на пациентите.