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	За лечение от първа линия на метастатичен сквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) при възрастни в комбинация с карбоплатин и паклитаксел или в комбинация с карбоплатин и nab-паклитаксел (nanoparticle albumin-bound paclitaxel)
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

Карциномът на белия дроб е най-честата причина за смърт от онкологично заболяване както в световен мащаб, така и за България. Според хистологичната класификация белодробният рак се разделя най-общо на недребноклетъчен (NSCLC) – 85% от случаите, и дребноклетъчен карцином на белия дроб (SCLC). NSCLC често се диагностицира в напреднала фаза, като 5-годишната преживяемост в тези случаи в резултат на провеждана химиотерапия е около 5% за IV стадий. NSCLC се разделя хистологично на няколко подтипа, като най-често срещаните са аденокарцином (40%) и едроклетъчен карцином (10% до 15%), които взети заедно, са несквамозен (неплоскоклетъчен) карцином, и сквамозен клетъчен (плоскоклетъчен) карцином (25% до 30%). Тези, както и други по-редки типове NSCLC, могат да съществуват в атипични хистологични варианти и смесени комбинации от клетъчни видове, като приблизително 10% от NSCLC включва два или повече хистологични подтипа.

Пациентите в локално-авансирал стадий – IIIB, IIIC, както и в метастазирал стадий – IV стадий, са показани само за палиативно противотуморно лекарствено лечение, чиято основна цел е удължаване на общата преживяемост, при добро качество на живот. При локално-авансиралия стадий стандартът на поведение е комбинирана лъче-химиотерапия (при невъзможност за провеждането и последователна), като в последната година и половина се доказа ползата и от последващо приложение на имунотерапия при болните с PDL>1%. При пациентите с метастазирало заболяване единствената опция за лечение е системното, като до преди няколко години основната възможност беше провеждането на цитостатична терапия.

Несквамозният NSCLC и сквамозният NSCLC имат отличителни геномни профили. Несквамозните карциноми често се отличават с наличието на различни мутации или геномни транслокации (наличие на EGFR мутации, ALK генни пренареждания, ROS 1 мутации и други – общо 25%), а сквамозните се характеризират със завишен туморно мутационен товар (TMB), и по-рядко имат мутационни изменения.

Епидемиологични данни

NSCLC е значимо социално заболяване. Симптомите на болестта - умора, липса на апетит, задух и болка имат сериозен негативен ефект върху качеството на живот на болните. Освен това големият психичен дистрес влияе сериозно върху емоционалното състояние на пациентите и техните семейства. Ракът на белия дроб бързо развива резистентност, което води до влошаване на симптомите и ниска преживяемост. Лошата прогноза и очакваното увеличаване на заболеваемостта определят обществената и икономическа тежест, които оказва заболяването.

По данни на GLOBOCAN новодиагностицираните случаи на рак на белия дроб през 2018 г. са 4250 (3360 мъже и 890 жени). По данни от 2015 г. на Националния раков регистър ракът на белия дроб е най-често срещаният тип рак при мъжете в България

(18,5%). От злокачествените заболявания ракът на белия дроб най-често води до смърт при мъжете – 26,1% от смъртните случаи, причинени от рак, са вследствие на рак на белия дроб. При жените ракът на белия дроб е шестият най-често срещан рак (5,4% или 800 нови случая); той е третата най-честа причина за смърт от онкологично заболяване с честота 9,8%. Новодиагностицираните със стадий III-IV рак на белия дроб са около 64%.

Сквамозният NSCLC представлява 27,6% от случаите на NSCLC или около 23% от всички случаи на рак на белия дроб. Най-често той възниква в централния бронх, като чести генетични промени са повишена експресия на онкогените EGFR (60-85%) и CD44 (48%), амплификация на онкогена PI3CA (33-36%), мутации в тумор-потискащия ген p53 (60-70%), както и загуба на експресия на тумор-потискащи гени като p16 (60-75%), PTEN (70%) и FUS1 (81%)(68). Подтиповете сквамозен клетъчен карцином при NSCLC са кератинизиращ, некератинизиращ и базалоиден сквамозен клетъчен карцином. Най-честият рисков фактор за възникването му е тютюнопушенето, като значение има както години на тютюнопушене, така и броят на дневно изпушени цигари. Доказано е, че пасивното тютюнопушене също е свързано със статистически по-значим риск от възникването на плоскоклетъчен NSCLC.

Към момента доказването на плоскоклетъчен метастазирал белодробен карцином включва възможността за два основни типа лекарствено лечение в зависимост от експресията на PD-L1. Когато тя е над 50% и липсват каквито и да е противопоказания на приложение на имунотерапия стандартът е стартиране на имунотерапия с Pembrolizumab 200 mg на всеки три седмици. Когато експресията на PD-L1 е под 50%, единствената възможност за болните е провеждане на платин базирана химиотерапия (Cisplatin/Carboplatin) в комбинация с цитотоксично лекарство от втора или трета генерация. При прогресия на първа линия цитостатична терапия и при PD-L1>1% (и при липса на имунотерапия като първа линия лечение) възможностите за терапия са Pembrolizumab 200 mg на всеки три седмици до прогресия на болестта или токсичност. При PD-L1<1% и отново липса на лечение с имунотерапия като първа линия възможността за лечение е Atezolizumab 1200 mg на всеки три седмици до токсичност или прогресия на болестта. Когато като първа линия изборът е бил имунотерапия, единствената опция за втора и последваща линия лекарствено лечение е химиотерапията – Docetaxl 80mg/m2 q3w, (+/- Ramucirumab) като процентът на обективен туморен отговор рядко надхвърля 10%.

Keytruda в комбинация с carboplatin и paclitaxel/nab-paclitaxel е показан за първа линия лечение на възрастни пациенти със сквамозен NSCLC, които не са били подлагани на терапия за метастатичен NSCLC, независимо от нивата на PD-L1 в туморните клетки.

Данни за ефикасност

Ефикасността на pembrolizumab в комбинация с carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel за първа линия на лечение на метастатичен сквамозен NSCLC при възрастни, чиито тумори нямат EGFR или ALK положителни мутации, е анализирана въз основа резултатите от

едно клинично проучване и един мрежов мета анализ:

1. Клинично проучване KEYNOTE-407 (NCT02775435) за оценка на ефикасността и безопасността на химиотерапия с carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel с или без pembrolizumab при нелекувани пациенти с метастатичен сквамозен NSCLC.

Клинично проучване **KEYNOTE-407** е рандомизирано, фаза III, многоцентрово, международно проучване. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават един от следните терапевтични режими до прогресия на заболяването:

- Pembrolizumab 200 mg (ден 1) + carboplatin AUC 6 mg/mL/min (ден 1) + paclitaxel 200 mg/m2 (ден 1) или nab-paclitaxel 100 mg/m2 (дни 1, 8 и 15) Q3W за четири цикъла, последвани от pembrolizumab 200 mg (ден 1) Q3W в продължение на до 35 цикъла.
- Placebo + carboplatin AUC 6 mg/mL/min (ден 1) + paclitaxel 200 mg/m2 (ден 1) или nab-paclitaxel 100 mg/m2 (дни 1, 8 и 15) Q3W за четири цикъла, последвани от placebo (ден 1) Q3W в продължение на до 35 цикъла.

Пациентите са стратифицирани според химиотерапевтичния режим (paclitaxel спрямо nab-paclitaxel), PD-L1 статус (TPS ≥ 1% спрямо < 1%) и географски регион (Източна Азия спрямо останалата част на света).

Основните крайни точки на проучването са: свободна от прогресия и обща преживяемост (PFS, OS), вторични – обективен туморен отговор (ORR), продължителност на отговора (DOR) и безопасност.

Пациентите са равномерно разпределени в две кохорти – по отношение на пол, възраст, тютюнопушене, общо състояние и други.

Средната OS е 15.9 месеца в рамото с pembrolizumab + химиотерапия (ХТ) и 11.3 месеца в контролното рамо. OS е статистически значимо подобрен в рамото с pembrolizumab + ХТ в сравнение с контролното рамо (HR, 0.64). Освен това резултатите за OS са в полза на pembrolizumab + ХТ спрямо контролното рамо във всички подгрупи – възраст, пол, общо състояние, тютнопушене, геогрaфски район, PD-L1 експресия, както и вид на таксан.

По отношение специално на PD –L1 статуса ползата по отношение на OS при добавяне на pembrolizumab към ХТ е наблюдавана във всички подгрупи:
- TPS < 1%: HR, 0.61– 15.9 спрямо 10.2 месеца
- TPS 1%-49%: HR, 0.57 – 14 месеца спрямо 11.6 месеца
- TPS ≥ 50%: HR, 0.64 – 11.3 месеца спрямо 7.4 месеца

Медианната PFS е 6.4 месеца в рамото с pembrolizumab + ХТ и 4.8 месеца в контролното рамо (HR, 0.56) Тук отново ползите от комбинираното лечение са за всички групи и независи от експресията на PD-L1.

По отношение на вторичните крайни точки на проучването ORR е 57.9% в рамото с pembrolizumab + ХТ и 38.4% в контролното рамо. Медианното време до отговора е 1.4 месеца в двете групи. Честотата на най-добър общ отговор е по-ниска в рамото с pembrolizumab + ХТ в сравнение с контролното рамо (6.1% спрямо 13.9%). Контролът на заболяването е 86 % за имуно-химиотерапията спрямо 75.4%. Медианната DOR въз основа

на BICR е 7.7 месеца в рамото с pembrolizumab + XT и 4.8 месеца в контролното рамо.

Систематичният литературен обзор (SLR) обхваща рандомизирани контролни проучвания (RCT) с pembrolizumab, като монотерапия и в комбинация с химиотерапия, спрямо сравнителни рамена за 1-ва линия на лечение на EGFR и ALK отрицателен NSCLC. Идентифицирани са 119 публикации за 68 клинични проучвания. Пет проучвания оценяват режими, съдържащи pembrolizumab: KEYNOTE-024, KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189, KEYNOTE-042 и KEYNOTE-407. Медианната възраст на включените в проучванията пациенти е от 54 до 77 години. Във всички с изключение на две проучвания >50% от пациентите са мъже. Функционален статус по ECOG 0 или 1 е най-често съобщаваният. Петнадесет проучвания са проведени в източноазиатски страни. Общо 65 проучвания предоставят данни за OS и 60 проучвания – за PFS. В тези проучвания медианната OS варира от 5.9 до 30.0 месеца. Медианната PFS варира от 2.7 до 24.0 месеца.

Резултатите от систематичния литературен обзор също показват полза по отношение на общата преживяемост за комбинацията имуно-химиотерапия. Pembrolizumab + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin статистически превъзхожда платина +nab-paclitaxel + atezolizumab [HR: 0.64] и платина + gemcitabine или paclitaxel [HR: 0.67]. NMA на базата на константен HR показва, че режимите, базирани на pembrolizumab, са с по-голяма OS в сравнение с платина + gemcitabine или paclitaxel/nab-paclitaxel в подгрупата с PD-L1 ≥ 1%. Монотерапията с pembrolizumab е с по-голяма OS спрямо платина + gemcitabine или paclitaxel/nab-paclitaxel и платина + gemcitabine + necitumumab в подгрупата с PD-L1 ≥ 50%. В същата подгрупа (PD-L1 ≥ 50%) pembrolizumab + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin не водят до статистически значимо подобрение в OS в сравнение с другите интервенции. Резултатите, наблюдавани в подгрупата PD-L1 1-49% показват, че pembrolizumab + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin са с по-добра OS, отколкото платина + gemcitabine или paclitaxel/nab-paclitaxel. Не са наблюдавани статистически значими разлики в подгрупата с PD-L1 1-49% при монотерапия с pembrolizumab спрямо други интервенции. По-малко статистически значими резултати и по-високи HR са наблюдавани в подгрупите с PD-L1 < 1% и < 50% при pembrolizumab + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin. HR при повечето интервенции спрямо платина + gemcitabine или paclitaxel/nab-paclitaxel не се променя статистически значимо с времето. HR при платина + paclitaxel + necitumumab намалява с времето във всички подгрупи, определени според PD-L1. При пациентите с PD-L1 експресия HR при монотерапия с pembrolizumab спрямо платина + gemcitabine или paclitaxel/nab-paclitaxel също намалява с времето. Същите изводи са направени и по отношение на свободната от прогресия преживяемост - pembrolizumab + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin са със статистически значимо по-голяма PFS в сравнение с всички сравнителни интервенции в мрежата, с изключение на платина + nab-paclitaxel + atezolizumab [HR: 0.79].

Данни за безопасност

Pembrolizumab най-често се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежки реакции, отшумяват след въвеждане на подходящо лечение

или при прекратяване на приложението на pembrolizumab.

Най-сериозните нежелани реакции са имуносвързани нежелани реакции и тежки реакции, свързани с инфузията.

Най-честите съобщавани нежелани странични реакции за Pembrolizumab са: пневмонити, анемия, тромбоцитопения, хипотиреоидизъм, намален апетит, безсъние, главоболие, диспнея, кашлица, колит, коремна болка, нефрити, обрив, пруритус, мускулно-скелетни болки.

За проучването **KEYNOTE-407** средната продължителност на експозиция е по-голяма в рамото с pembrolizumab + ХТ, отколкото в контролното рамо (6.3 спрямо 4.7 месеца). Нежелани събития, независимо от терапевтичния режим, са установени при 98.2% от пациентите в групата с pembrolizumab + ХТ и 97.9% от пациентите в контролната група. Нежелани събития водят до настъпване на смърт при 8.3% в групата с pembrolizumab + ХТ и 6.4% в контролната група. Най-честите нежелани събития в двете групи са анемия, алопеция и неутропения.

Рисковете от най-често съобщаваните НЛР (честота ≥ 10% във всяка група) са съпоставими между двете групи. Пневмонит и автоимунен хепатит са НЛР от 3-5 степен, които са с по-голям риск в рамото с pembrolizumab + ХТ, отколкото в контролното рамо. Имуномедиирани нежелани събития и инфузионни реакции възникват при 28.8% от пациентите в групата с pembrolizumab + ХТ и 8.6% от пациентите в контролната група; събитията са от ≥3 степен при съответно 10.8% и 3.2% от пациентите.

Данни за сравнителни алтернативи

Настоящата оценка разглежда платиновия дуплет Carboplatin/Paclitaxel на пациентите като сравнителна алтернатива на Keytruda (pembrolizumab) със същия дуплет за посочената индикация.

Фармако-икономически показатели

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

Липсват публикувани оценки на здравната технология от Великобритания, Франция, Германия и/или Швеция. В становището на NICE (Великобритания) се посочва, че одобрява употребата на Keytruda в комбинация с carboplatin +paclitaxel/nab-paclitaxel за лечение на пациенти с метастазирал сквамозен недребноклетъчен карцином на белия дроб.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономически анализ разход-полезност за оценка на стойностната ефективност на pembrolizumab, приложен в комбинация с carboplatin +paclitaxel/nab-paclitaxel за първа линия лечение на възрастни пациенти с метастазирал сквамозен недребноклетъчен карцином на белия дроб. Като сравнителна алтернатива е избрано лечение с химиотерапия (комбинация от carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel). Измерители на резултата: QALY, изчислено на база полезност, и LYG. Перспективата на

анализа е на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за времеви хоризонт 10 години, който е съобразен с развитието на заболяването. Нивото на дисконтиране на разходите и резултатите е 3,5%.

За моделиране развитието на заболяването е приложен кохортен модел на преживяемост, състоящ се от 3 здравни състояния: без прогресия, прогресия и смърт. Оценява се стойностната ефективност на pembrolizumab + carboplatin+paclitaxel спрямо химиотерапия при таргетната популация пациенти. За оценка на несигурността са приложени пробабилистичен и детерминистичен анализ на чувствителността.

Pembrolizumab + химиотерапия се очаква да доведе до подобрение в качеството на живот и по-високо QALY. Стойността на ICER при съпоставяне на комбинираната терапия pembrolizumab + химиотерапия спрямо химиотерапия възлиза над прага на рентабилност и терапията не е стойностно ефективна. Приложеният анализ на чувствителността потвърждава направените изводи за стойностната неефективност на лечението. Проведеният еднопосочен анализ на чувствителността установява, че най-голямо въздействие върху ICER оказват здравните ползи при терапия с комбинацията pembrolizumab+химиотерапия.

Анализ на подгрупи не е приложен.

Разходи за оценяваната здравна технология

Изчислени са следните видове разходи:

1. За терапия с pembrolizumab+химиотерапия (CARBOPLATIN+PACLITAXEL)
2. За химиотерапия (CARBOPLATIN+PACLITAXEL)
3. За приложение на лекарства
4. За последващо лечение след първоначалната терапия.
5. За палиативни грижи и за НЛР.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата публична институция – НЗОК, а времевият хоризонт е 5 години. Предвижда се броят на пациентите, показани за лечение с Keytruda през първата година да е 130 и да нарасне до 155 през петата година. В АБВ са включени само разходите за придобиване на лекарствата и разходите за приложение по АПр 6 в размер на 150лв месечно.

Проведен е анализ на чувствителността за тестване на несигурните параметри в АБВ чрез торнадо диаграма. Най-голямо въздействие върху бюджетното въздействие има цената на терапията с Keytruda +химиотерапия както и броя на пациентите.

Включването на Keytruda + химиотерапия в ПЛС, ще доведе до допълнителни разходи за НЗОК, които се увеличават за период от 5 години, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Резултатите от основното проучване за оценка на ефикасността и безопасността показват

ясна и трайна клинична полза при първа линия на лечение с Keytruda (pembrolizumab), в комбинация с химиотерапия с carboplatin и paclitaxel или nab-paclitaxel в сравнение с химиотерапия. Ползата се изразява в подобрена обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS), независимо от PD-L1 експресията. В допълнение, профилът на безопасност на комбинацията Keytruda (pembrolizumab), carboplatin и paclitaxel/nab-paclitaxel е в съответствие с профила на pembrolizumab като монотерапия или химиотерапията с carboplatin и paclitaxel/nab-paclitaxel. Keytruda не е стойностно-ефективна терапия спрямо приложението само на химиотерапия. Очаква се приложението на лекарствения продукт Keytruda да генерира допълнителни 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. В момента съществуващата терапия първа линия за метастичен сквамозен NSCLC без позитивни EGFR и ALK мутации в България е платин-базирана химиотерапия в комбинация с цитостатик трета генерация. На база демонстрираната висока ефикасност и контролируем профил на безопасност, Keytruda в комбинация с carboplatin и paclitaxel/nab-paclitaxel предоставя нови възможности за лечение на пациенти с метастичен сквамозен NSCLC, независимо от PD-L1 експресията.