Р Е П У Б Л И К А Б Ъ Л Г А Р И Я
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Keytruda

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

Pembrolizumab

Терапевтично показание	Монотерапия за лечение на рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥50% TPS и прогресиращ по време на или след платина-базирана химиотерапия“
Начало – край на процедурата	09.07.2019 г. – 11.06.2020 г.
Окончателно решение	Приема доклад, съдържащ извършена оценка на здравните технологии за лекарствените продукти с INN Pembrolizumab

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

Здравен проблем

Сквамозноклетъчният (плоскоклетъчен) карцином на главата и шията (HNSCC) е хетерогенно заболяване, характеризиращо се с комплексни клинични и патологични прояви. Заболяването представлява приблизително 90% от всички видове рак на главата и шията. Туморите произхождат от епителните клетки на лигавичния повърхностен слой на горните дихателни пътища и хранителните проходи (устната кухина, орофаринкса, ларинкса или хипофаринкса). HNSCC е инвалидизиращо, силно болезнено и симптоматично заболяване, което засяга комуникацията, храненето и физическия вид на пациента. Пациентите с рак на главата и шията съобщават за значителни и упорити проблеми: физически (т.е. радионекроза, мукозит, загуба на вкус и дисфагия), функционални (т.е. болка, затруднено преглъщане, нарушение на гласа и лошо дентално състояние) и психосоциални проблеми (т.е. депресия, обезобразяване , социална изолация и забавяне връщането на работа). Предвид близостта на тези ракови заболявания до много анатомични структури (напр. ларинкса, фаринкса, устната кухина), които участват в критични аспекти на физиологичните и социални функции, пациентите с HNSCC изпитват значителна симптоматична тежест, като болка в устата/гърлото и затруднения при преглъщане и говорене.

Туморите в ранен стадий се третират оперативно или с лъчетерапия. Основното лечение на авансиралите тумори са операция, комбинирана с постоперативна химиорадиотерапия или предхождаща химиорадиация, с възможност за хирургична намеса. За пациенти с рецидивиращ или метастатичен (R/M) HNSCC с прогресия на заболяването по време на или след химиотерапия, съдържаща платина, еднократните агенти cetuximab и methotrexate заедно с PD-1 инхибиторите - pembrolizumab и nivolumab са препоръчвани като възможности за лечение.

Keytruda (pembrolizumab) като монотерапия е показан за лечение на рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥ 50% TPS и прогресиращ по време на или след химиотерапия, съдържаща платина.

Епидемиологични данни

HNSCC представлява над 90% от всички видове рак на главата и шията. GLOBOCAN оценява 705 781 нови случая за рак на устните/устната кухина, ларинкса, хипофаринкса и орофаринкса в световен мащаб през 2018 г. с приблизително 5-годишно

разпространение от над 1,8 милиона. Въз основа на данните на GLOBOCAN 2018, Европа има втората най-висока регионална честота на заболяемост от 10,8 случая на 100 000 население и популация от 146 711 пациенти със HNSCC.

Данни за ефикасност

Клинично проучване KEYNOTE-012 оценява ефикасността на pembrolizumab при лечение на пациенти с R/M HNSCC, получили предходна химиотерапия, съдържаща платина, при 174 пациенти. Първична крайна точка в KEYNOTE-012 е честота на обективен отговор (ORR). Вторичните крайни точки за ефикасност са продължителност на отговора (DOR), обща преживяемост (OS), преживяемост без прогресия (PFS). ORR при pembrolizumab е 16,7% с пълен отговор (CR), постигнат при осем пациенти, и частичен отговор (PR), наблюдаван при 21 пациенти. Медианата на времето за отговор е 3,4 месеца. 6-месечната OS е 58,0%, 12-месечната OS е 37,5%. Pembrolizumab демонстрира медиана на PFS от 2,0 месеца, а средната OS е 8.4 месеца

Анализът на ефикасността на pembrolizumab за общата популация (ITT) в клиничното проучване KEYNOTE-040 се основава на данните за 247 пациенти с R/M HNSCC с прогресия на заболяването при или след химиотерапия, съдържаща платина, лекувани с pembrolizumab, и 248 пациенти, лекувани със стандартна терапия. Пациентите, лекувани с pembrolizumab, са със средна OS от 8.4 месеца, в сравнение с 6.9 месеца при пациенти, получаващи стандартно лечение. Докато pembrolizumab демонстрира удължаване на OS спрямо стандартните лечения в проучването KEYNOTE-040, резултатите може да са замъглени от няколко фактора, по-специално кръстосването на пациенти от стандартната терапия към последващи терапии с чекпойнт инхибитори. KEYTRUDA води до 28% намаляване на риска от смърт спрямо SOC. В рамките на ITT популацията pembrolizumab демонстрира благоприятна OS при пациенти, независимо от възрастовата група (<65 години, 65 години до 74 години и 75 години до 84 години) и полученото стандартно лечение (methotrexate, cetuximab, docetaxel). Клинично значими подобрения са съобщени при пациенти, получавали pembrolizumab, и в подгрупите, положителни за PD-L1 по CPS ≥1 (комбиниран положителен резултат) и за PD-L1 по (пропорционален скор на тумора) TPS ≥50%. В общата популация (ITT) не е наблюдавана статистически значима полза по отношение на PFS при пациентите в групата на pembrolizumab. В общата популация (ITT) ORR е числено по-висока при pembrolizumab в сравнение със SOC. Pembrolizumab води до значително по-голяма медиана на DOR в сравнение със SOC.

Pembrolizumab демонстрира клинично значимо подобрение на OS при пациенти с PD-L1 положителни TPS ≥50% тумори в сравнение със стандартното лечение; тези

резултати съответстват на данните, отнасящи се до ITT популацията. В рамките на PD-L1 положителната (TPS ≥50%) популация на KEYNOTE-040 pembrolizumab демонстрира благоприятна OS при пациенти, независимо от възрастовата група (<65 години и >65 години), пола и полученото стандартно лечение (methotrexate, cetuximab, docetaxel). Pembrolizumab демонстрира значимо подобрение на PFS при пациенти с PD-L1 положителни (TPS ≥50%) тумори в сравнение със стандартното лечение; тези резултати са в съответствие с данните, отнасящи се до ITT популацията. При пациенти, чиито тумори имат PD-L1 положителна експресия (TPS >50%), ORR е числено по-висок при pembrolizumab в сравнение със стандартното лечение. Медианата на DOR при pembrolizumab не е достигната към датата на анализа за тази пациентска популация, докато средната DOR при стандартното лечение е 6.9 месеца.

Клиничното проучване KEYNOTE-048 оценява монотерапия pembrolizumab срещу EXTREME. В популацията с PD-L1 CPS ≥1 монотерапията с pembrolizumab значимо подобрява OS в сравнение с режима EXTREME. В популацията с CPS ≥1 не е наблюдавана полза по отношение на PFS при пациенти в рамото с монотерапия с pembrolizumab спрямо EXTREME по време на втория междинен анализ и окончателния анализ. Въз основа на оценките по Kaplan-Meier средният DOR за 49 пациенти с отговор на монотерапия с pembrolizumab, е 23,4 месеца, докато медианата на DOR е 4,5 месеца за 89 пациенти с отговор на режима EXTREME.

В популацията с CPS ≥20 монотерапията с pembrolizumab значително подобрява OS в сравнение с режима EXTREME. Опашката на Kaplan-Meier кривата показва, че лечението с pembrolizumab води до дългосрочна полза за преживяемостта, за разлика от предходни резултати за тази популация от пациенти с R/M HNSCC. При популацията с CPS ≥20 не е наблюдавана полза по отношение на PFS при пациенти в рамото на монотерапия с pembrolizumab спрямо рамото на EXTREME по време на втория междинен анализ и окончателния анализ. Въз основа на оценката на Kaplan-Meier средната DOR за 31 пациенти, отговорили на монотерапия с pembrolizumab, е 22,6 месеца, докато средната DOR е 4,2 месеца за 44 пациенти с отговор към режима EXTREME.

Оценено е приложението на Pembrolizumab + химиотерапия срещу EXTREME. В общата популация (ITT), pembrolizumab + химиотерапия значимо подобрява OS в сравнение с режима EXTREME. Опашката на кривата на Kaplan-Meier показва, че лечението с pembrolizumab води до дългосрочна полза за преживяемостта. В общата популация (ITT) не е наблюдавана полза по отношение на PFS при пациенти в рамото на pembrolizumab + химиотерапия спрямо рамото на EXTREME по време на втория междинен анализ и окончателния анализ. Въз основа на оценката по Kaplan-Meier средната DOR за 100-те пациенти с отговор към pembrolizumab + химиотерапия е 6,7

месеца, докато средната DOR е 4,3 месеца за 101 пациенти с отговор към режима EXTREME.

Клинично проучване KEYNOTE-055 оценява ефикасността на pembrolizumab при лечение на пациенти с R/M HNSCC с прогресия на заболяването след cetuximab и терапия на базата на платина при общо 171 пациенти. Pembrolizumab демонстрира траен антитуморен отговор като трета линия при пациенти с R/M HNSCC с прогресия на заболяването след терапия с cetuximab и платина. ORR при pembrolizumab е 16,4% с CR, наблюдаван при един пациент, и PR при 27 пациенти (15,8%). Ползите по отношение на OS и PFS, демонстрирани от pembrolizumab, са сходни между популациите от пациенти на втора и трета линия. При пациентите с TPS >50% pembrolizumab демонстрира ORR от 27,3%. Средната DOR не е достигната, но варира от 3,8+ месеца до 11,6+ месеца. Медианата на OS при пациенти с PD-L1 положителни тумори е 7,6 месеца. При 44 пациенти, класифицирани като PD-L1 позитивни (TPS >50%), медианата на PFS е 2,1 месеца.

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.

Безопасността на pembrolizumab като монотерапия е оценена в клинични проучвания при 5 884 пациенти с авансирал меланом, резециран меланом стадий III (адювантно лечение), недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), класически Ходжкинов лимфом (cHL), уротелен карцином или HNSCC. При тази популация пациенти, медианата на времето на наблюдение е 7,3 месеца (диапазон: 1 ден до 31 месеца) и най-честите нежелани реакции след приложение на pembrolizumab са умора (32%), гадене (20%) и диария (20%).

Безопасността на pembrolizumab в комбинация с химиотерапия е оценена при 1 067 пациенти с NSCLC или HNSCC. При тази популация пациенти, най-честите нежелани реакции са анемия (50%), гадене (50%), умора (37%), запек (35%), диария (30%), неутропения (30%), намален апетит (28%) и повръщане (25%).

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителна алтернатива е Nivolumab с показание: като монотерапия за лечение на рекурентен или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията при възрастни с прогресия по време на или след платина-съдържаща терапия.

Pembrolizumab представлява нов подход за лечение на пациенти с плоскоклетъчен карцином на главата и шията. Въз основа на наблюдаваната ефикасност и безопасност pembrolizumab, в комбинация с платина и 5-FU (5-флуороурацил), е подходящо лечение на първа линия за рецидивиращ или метастатичен HNSCC, а монотерапията с pembrolizumab е подходяща първа линия лечение на PD-L1-позитивен рецидивиращ или метастатичен HNSCC. Pembrolizumab показва клинично значима активност при пациенти със значима предходна терапия за плоскоклетъчен карцином на главата и шията, независимо от HPV статуса. В допълнение, pembrolizumab осигурява клинично значима полза за преживяемостта в сравнение със стандартна терапия (methotrexate, docetaxel или cetuximab) при пациенти с HNSCC с прогресия по време на или след терапия с платина.

Фармако-икономически показатели

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

Pembrolizumab има положителна оценка от IQWiG, Германия и се реимбурсира за терапия на възрастни пациенти с рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC).

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономически анализ от типа разход-полезност. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот (LYG) и спечелени години живот с добро качество (QALY). Перспективата на анализът е тази на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт е 20 години. Здравните ползи и разходите са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 3,5 %. Приложен е модел на преживяемостта (partitioned survival model), включващ три взаимно изключващи се здравни състояния – без прогресия, прогресия и смърт. Като сравнителна алтернатива е избран cetuximab въз основа на данни от проучването KEYNOTE-040, поради ограничени възможности за сравнение с nivolumab. Резултатите от проведения анализ разход-полезност не определят pembrolizumab като стойностно-ефективна терапия спрямо тази алтернатива. Pembrolizumab демонстрира терапевтично превъзходство, изразено в повече спечелени години живот. ICER на сравняваните режими остава разположен над прага на

благоприятната разходна ефективност. По-високият разход е съпроводен с ползи за пациентите, тъй като клиничните проучвания са показали, че PD-1 инхибирането може да доведе до високоефективни стратегии на лечение с добра поносимост и с резултати, които превъзхождат стандартната грижа (към която в модела се причислява и cetuximab).

Анализи на подгрупи

Не е приложим.

Разходи за оценяваната здравна технология

Включени са директни медицински разходи – за лекарствена терапия, приложение, контрол на НЛР.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 18, а за петата е 20. Реимбурсирането на здравната технология ще доведе до генериране на допълнителни разходи за НЗОК през първата година, които ще се увеличават всяка следваща година, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Pembrolizumab представлява нов подход за лечение на пациенти с плоскоклетъчен карцином на главата и шията. Pembrolizumab показва клинично значима активност при пациенти със значима предходна терапия за плоскоклетъчен карцином на главата и шията, независимо от HPV статуса. В допълнение, pembrolizumab осигурява клинично значима полза за преживяемостта в сравнение със стандартна терапия.