ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Keytruda

Powder for concentrate for solution for infusion 50 mg x 1

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

Pembrolizumab

Терапевтично показание	Монотерапия за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом при възрастни.
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

Меланомът е злокачествено агресивно заболяване, с висок растежен потенциал и склонност за метастазиране. Заболяването се дължи на необичайния растеж на клетки, наречени меланоцити, които са отговорни за производството на пигмента меланин, който помага за предпазване на кожата от увреждане, причинено от ултравиолетовата (UV) светлина. Меланоцитите се намират в епидермиса (повърхностния слой на кожата) и дермата на кожата. Пигмент-продуциращите клетки могат да станат канцерогенни в резултат на увреждане на структурата на ДНК и/или друга генетична предразположеност. Има няколко типа меланом, като най-често срещаните са повърхностно разпространяващ се меланом, нодуларен меланом и лентиго малигнен меланом.

Ранните признаци на меланом могат да включват промяна в цвета, формата или размера на невуса. Метастатичният меланом може да причинява неспецифични паранеопластични симптоми, включващи загуба на апетит, загуба на тегло, гадене, повръщане. Мозъчните метастази са чести при пациенти с меланом стадий IV. Той има най-висок потенциал за метастазиране в мозъка от всички тумори. Меланомът може също да метастазира в черния дроб, костите, корема или в далечни лимфни възли. Тъй като оказва влияние върху физическото и психическото състояние на пациента, терапията понижава качеството на живот. Меланомът представлява едва 4% от всички кожни тумори, но е причина за 80% от смъртните случаи от рак на кожата. Въпреки големия прогрес в лечението на метастатичния меланом през последните години, все още едва 15%-20% преживяват 5 години.

Епидемиологични данни

В България за 2018г. са регистрирани 530 нови пациенти с кожен меланом по данни на GLOBOCAN.

Данни за ефикасност

В клинично проучване **KEYNOTE-001** анализът на обединените данни от общо 655 пациенти оценява ефикасността и безопасността на pembrolizumab, включително дългосрочните резултати. При средна продължителност на проследяване 21 месеца, сред 581 пациенти в пълния набор от данни за анализ на ефикасността, честота на обективен отговор, ORR (по RECIST v1.1) е 33%. При 304 пациенти, лекувани с ipilimumab, ORR е

29%. При 277 пациенти, нелекувани с ipilimumab, ORR е 39%. При 133 оценявани пациенти без предходна терапия потвърденият ORR е 45%. Медианата на общата преживяемост (OS) в общата популация е 23 месеца. При пациентите, лекувани с pembrolizumab като първоначално системно лечение, медианата на OS е 31 месеца, с 12- и 24-месечна честота на OS съответно от 73% и 60%. При експозиция на лечение до 3 години, пациентите, лекувани с pembrolizumab, имат най-добър общ отговор от 40,3%, с по-висок най-добър общ отговор при нелекуваните с ipilimumab пациенти (36,7%) спрямо пациентите, лекувани с ipilimumab (26,9%). Медианата на OS е 24,4 месеца, като честотата на OS е 65,9%, 50,0% и 40,3% съответно на 12, 24 и 36 месец. Медианата на преживяемост, свободна от прогресия (PFS) е 4,9 месеца, PFS на 12-ти, 24-ти и 36-ти месец е съответно 35,3%, 27,5% и 21,1%. Резултатите от подгрупов анализ въз основа на PD-L1 експресията показват ORR 49% при PD-L1-позитивни пациенти срещу 13% при PD-L1-негативни пациенти. Средната продължителност на отговора не е достигната при пациенти, които са PD-L1-отрицателни; всички потвърдени отговори в тази подгрупа са продължаващи по време на анализа.

В клинично проучване **KEYNOTE-002** медианата на OS е 13,4 месеца в групата на pembrolizumab 2 mg/kg Q3W, 14,7 месеца в групата на pembrolizumab 10 mg/kg Q3W и 11,0 месеца в групата на химиотерапия. Лечението с pembrolizumab се свързва със значително подобрение на PFS в сравнение с химиотерапия.

В клинично проучване **KEYNOTE-006** двата режима на pembrolizumab, в сравнение с ipilimumab, подобряват както PFS, така и OS при пациенти с авансирал меланом. При втория междинен анализ относителният риск за прогресия или смърт е намален с 42% при двата режима на pembrolizumab. Няма видими разлики в ефикасността между двата тествани режима на pembrolizumab. Сходни HR (hazard ratio) са наблюдавани за PFS и OS с двата режима на pembrolizumab във всички подгрупи пациенти. В крайния анализ ORR е 37% в рамото на pembrolizumab 10 mg/kg Q2W и 36% в рамото на pembrolizumab 10 mg/kg Q3W в сравнение с 13% в рамото на ipilimumab. Оценката на ефикасността по линия на терапията и PD-L1 статус показва, че pembrolizumab е ефикасен при пациенти с авансирал меланом, независимо от предходната терапия или PD-L1 статуса. Въз основа на най-актуалния анализ на данни от KEYNOTE-006, при средно проследяване от 33,9 месеца, средната OS е 15,9 месеца в рамото на ipilimumab и 32,3 месеца в обединените рамена на pembrolizumab.

В клинично проучване **KEYNOTE-030** ORR по имунологично свързани критерии за отговор (irRC) е 14,5% в цялата лекувана популация от 947 пациенти и е 22,1% при 619 пациенти, получили ≥1 оценка на отговора, докато са включени в проучването. Най-добрият отговор при 619 пациенти, които имат ≥1 оценка на отговора, е пълен отговор при

12 (1.9%) и частичен отговор при 125 (20.2%) пациенти; допълнителни 203 (32,8%) пациенти са постигнали стабилно заболяване.

Резултатите от **мрежов метаанализ (NMA)** показват, че Pembrolizumab демонстрира по-голяма PFS и OS в сравнение с ipilimumab 3 mg/kg и DTIC (dacarbazine) при пациенти с BRAF див тип, които са без предходна терапия с ipilimumab и не са получавали системно лечение. Ефикасността на pembrolizumab е сравнима с тази на nivolumab. При пациенти с предходно лечение, които не са получавали ipilimumab, могат да се очакват подобни резултати с изключение на по-голяма PFS при nivolumab в сравнение с pembrolizumab. При пациенти с BRAF mu+ без предходно системно лечение за авансирало заболяване, BRAF инхибиторите са с по-голяма ефикасност, отколкото pembrolizumab, но са с по-малка продължителност на действие; ефикасността на pembrolizumab се запазва за по-продължително време.

Данни за безопасност

В клинично проучване **KEYNOTE-001** обрив е съобщен при 18% от нелекуваните с ipilimumab пациенти (всичките от степен 1-2) и 18% от рефрактерните на ipilimumab пациенти (1% от степен 3-4); някои случаи на кожен обрив може да са имунологично обусловени. При проучването **KEYNOTE-002** въпреки по-продължителната експозиция на лечение с pembrolizumab честотата на нежеланите събития, свързани с лечението от 3-5 степен, е по-ниска и при двете дози pembrolizumab спрямо химиотерапия. Клинично проучване **KEYNOTE-006 и KEYNOTE-030** показват, че профилът на безопасност на pembrolizumab е сходен с този в предишни проучвания.

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителни алтернативи са:

Nivolumab е показан за лечение на авансирал меланом (неоперабилен или метастатичен) при възрастни като монотерапия или в комбинация с ipilimumab.

Ipilimumab е показан за лечение на авансирал меланом (неоперабилен или метастатичен) при възрастни и юноши на и над 12 години.

Vemurafenib е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с положителен за BRAF V600 мутация неоперабилен или метастазирал меланом.

Dabrafenib е показан като монотерапия или в комбинация с trametinib за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация.

Trametinib е показан като монотерапия или в комбинация с dabrafenib за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация.

Cobimetinib е показан за употреба в комбинация с vemurafenib за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация.

Предимства на здравната технология

Pembrolizumab е първото анти-PD1 антитяло, което подобрява общата преживяемост като монотерапия на първа или втора линии на лечение при пациенти с авансирал меланом и е свързано с дългосрочен устойчив отговор. Монотерапията с pembrolizumab е свързана с по-ниска честота на сериозни (степен ≥3) нежелани събития в сравнение с ipilimumab или комбинацията от ipilimumab с nivolumab. Pembrolizumab води до значимо по-малко понижение на качеството на живот спрямо ipilimumab или химиотерапия.

Фармако-икономически показатели

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

Pembrolizumab е одобрен за реимбурсиране от NICE, Великобритания. pCODR, Канада одобрява здравната технология за реимбурсиране при условие, че стойностната ефективност бъде подобрена до приемливо ниво.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономически анализ разход-полезност, като измерителят на резултата е година живот, съобразен с качеството (QALY). Перспективата е на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт е доживотен – 20 години.

Приложено е дисконтиране с годишен дисконтов фактор 3.5%. Приложен е модел на преживяемоста (partitioned survival model), включващ три здравни състояния – без прогресия, с прогресия и абсорбиращо състояние (смърт). Основен източник на информация за входящи данни за модела (PFS, OS) е клиничното проучване KEYNOTE-006 и непреки сравнения на ефикасността на pembrolizumab спрямо останалите алтернативи. Като сравнителна алтернатива са избрани ipilimumab, dabrafenib, vemurafenib, dabrafenib+trametinib, vemurafenib+cobimetinib, nivolumab, nivolumab+ipilimumab. Резултатите от анализа показват, че Pembrolizumab доминира терапията с vemurafenib+combimetinib и е стойностно-ефективна спрямо dabrafenib+trametinib. Pembrolizumab не е стойностно ефективна терапия спрямо dabrafenib и nivolumab+ipilimumab. Nivolumab е разширено доминирана от pembrolizumab, защото ICER за Nivolumab е по-високо от ICER за следващата по-ефективна алтернатива - pembrolizumab.

Анализи на подгрупи

Не е приложен.

Разходи за оценяваната здравна технология

Приложени са разходи за лекарствена терапия с pembrolizumab и алтернативите, за приложение на лекарствата, за палиативни грижи, за овладяване на НЛР и за проследяване.

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 24, а за петата е 29. Реимбурсирането на здравната технология ще доведе до допълнителни разходи за заплащащата институция в петгодишен срок, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Меланомът е злокачествено агресивно заболяване, с висок растежен потенциал и склонност за метастазиране. Keytruda (pembrolizumab) като монотерапия е показан за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом при възрастни. 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 анализа на бюджетното въздействие предвид очакваното нарастване в броя на пациентите.