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

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 възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжиков лимфон (cHL), при които автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT) и лечението с брентуксимаб ведотин (BV) са неуспешни или които не отговарят на условията за трансплантация и не са се повлияли от лечението с BV.
Начало – край на процедурата	09.07.2019 г. – 23.07.2020 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

Класическият ходжкинов лимфом (cHL) е заболяване, което се характеризира със засягане на лимфните възли, най-често с шийна локализация, най-често при млади пациенти, неопластичната тъкан съдържа малък брой пръснати големи едноядрени или многоядрени туморни клетки, наричани Ходжкинови/Рийд-Щернбергови (HRS), разположени всред обилна хетерогенна среда от не-неопластични инфламаторни и други съпътстващи клетки, туморните клетки често са обградени от Т-лимфоцити под формата на розетки.

Класификацията на Класически лимфом на Ходжкин включва 4 варианта: cHL с нодуларна склероза (60% - 80% от случаите), cHL със смесен целуларитет (15% - 30% от случаите), cHL с обилие от лимфоцити (5% от случаите) и cHL с лимфоцитно изчерпване (<1% от случаите). Подтипът cHL определя и прогнозата на заболяването. Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия.

HL е рядка, злокачествена пролиферация на клетките на лимфоретикуларната система, която се среща най-вече в тъканите на лимфните възли, далака, черния дроб и костния мозък. Въпреки че повечето пациенти имат отговор към конвенционалните терапии, при някои от тях не се постига траен отговор. Пациенти, които нямат отговор или прогресират след първа линия на лечение, се отнасят към групата пациенти с рецидивиращо или рефрактерно заболяване.

Рецидив се определя като повторна поява на cHL след постигане на пълна ремисия. Рефрактерно заболяване се определя при прогресия на заболяването или липса на подобрение по време на индукционно лечение в рамките на 90 дни след прекратяването му.

cHL се счита за излечимо заболяване, като целта на лечението е постигане на пълен отговор. Лечението на пациенти с R/R cHL включва първоначално висока доза химиотерапия, последвана от автоложната трансплантация на стволови клетки (ASCT). Предшестващата ASCT химиотерапия има за цел увеличаване вероятността за успешна ASCT.

Здравната технология Keytruda (pembrolizumab) е за пациенти с R/RcHL, при които ASCT и лечението с brentuximab vedotin (BV) са неуспешни, или които не отговарят на условията за трансплантация и не са се повлияли от лечението с BV.

Епидемиологични данни

По данни на GLOBOCAN през 2018 г. в България са диагностицирани 109 случая на HL, а броят на смъртните случаи е 54.

Данни за ефикасност

При липса на данни за клинични изпитвания, сравняващи пряко pembrolizumab с компаратори, е проведен системен преглед на литературата за идентифициране на клинични доказателства за ефикасността и безопасността на лечението при R/R cHL. Проведено е индиректно сравнение (ITC) с предиктивен модел, последван от мрежов метаанализ (NMA), за сравнение на общата преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS) при pembrolizumab спрямо конкурентни лечения при пациенти с R/R cHL.

KEYNOTE-087 - Многокохортно, многоцентрово, международно, фаза II проучване с едно рамо. Медианата на PFS е сходна между pembrolizumab и nivolumab, като и в двата случая е съществено повишена спрямо PFS, демонстрирана от brentuximab vedotin. Pembrolizumab (Кохорта 1, KEYNOTE- 087) демонстрира и сравнима честота на PFS на 6-ти месец в сравнение с nivolumab.

KEYNOTE-013 - Многокохортно, многоцентрово, нерандомизирано, фаза Ib проучване. Честотата на обективен отговор (ORR), демонстриран от pembrolizumab, е до голяма степен подобен на ORR, демонстриран от nivolumab. Делът на пациентите, постигнали пълен отговор (CR) при pembrolizumab, е по-голям от CR, постигнат от nivolumab. Nivolumab демонстрира подобна средна продължителност на отговора (DOR) от 8,7 месеца. Пациентите на pembrolizumab демонстрират висока OS на 12-ти месец. Общата популация демонстрира сравнително ниска прогресия на заболяването, с висока медиана на PFS. Медианата на PFS в KEYNOTE-013 е сходна за pembrolizumab в сравнение с nivolumab.

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.

KEYNOTE-087 - Най-често срещаните нежелани събития, свързани с лечението от степен 3 до 5 са анемия (петима пациенти; 2,4%), неутропения (трима пациенти; 1,4%), тромбоцитопения (двама пациенти; 1%), диария (двама пациенти; 1%), пневмония (двама пациенти; 1%) и бактериемия (двама пациенти; 1%).

KEYNOTE-013 – нежеланите събития, свързани с лечението, са предимно леки или умерено тежки и само малка част са категоризирани като степен 3 до степен 5 (19,4%). По време на проучването няма смъртни случаи.

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителната алтернатива е Opdivo (nivolumab) - като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с R/R cHL след ASCT и лечение с BV. Принадлежи към фармакотерапевтична група Антинеопластични средства, моноклонални антитела.

Фармако-икономически показатели

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

Представени са три оценки на pembrolizumab за лечение на класически Ходжкинов лимфом извършени за системите на здравеопазване на NICE (Великобритания), pCODR (Канада), IQWiG (Германия). NICE препоръчва здравната технология при определени условия. pCODR и IQWiG препоръчват здравната технология за реимбурсация.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономически анализ разход-минимум. Изборът на този тип анализ е подкрепен от представянето на данни за сходна терапевтична ефективност на имунотерапиите pembrolizumab и nivolumab. Измерители на резултатите са клинични ползи от лечението, основен показател за ефективност е преживяемост без прогресия (PFS). Представен е и CER анализ, демонстриращ съотношението разход-резултат за измерителя преживяемост без прогресия (PFS). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 18 месеца. След първата година се прилага дисконтов фактор от 3,5%. Моделиране не е приложено. Като сравнителна алтернатива е избран nivolumab. Резултатите от проведения анализ разход-минимум показват, че терапията с pembrolizumab в терапевтичния алгоритъм при пациенти с cHL ще доведе до допълнителен разход на пациент. Сравнителният CER анализ, разглеждащ отношението разход-резултат, демонстрира допълнителен разход при терапия с pembrolizumab за 1 месец преживяемост без прогресия (PFS).

Анализи на подгрупи

Не е приложен.

Разходи за оценяваната здравна технология

Изчислени са разходи за лечение за разглежданата здравна технология, за алтернативата, разходи за приложение.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 6, а за петата е 10. Анализът на бюджетното въздействие показва , че ако здравната технология продължи да се реимбурсира ще генерира допълнителен разход за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Pembrolizumab е свързан с висок процент на терапевтичен отговор и благоприятен профил на безопасност, сравними с алтернативата – лекарствения продукт Opdivo (nivolumab). Здравната технология води до допълнителни разходи за заплащащата институция за пет годишния времеви период на анализа на бюджетното въздействие.