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 от първа линия на метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥50% пропорционален скор на тумора (tumour proportion score, TPS), без EGFR или ALK положителни туморни мутации; Монотерапия за лечение на локално авансирал или метастатичен NSCLC при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥1% TPS, и на които е приложена поне една предходна химиотерапевтична схема. Пациенти с EGFR или ALK положителни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия, преди лечение с KEYTRUDA; В комбинация с пеметрексед и химиотерапия с платина, е показан за лечение от първа линия на метастатичен несквамозен NSCLC при възрастни, чиито тумори нямат EGFR или ALK положителни мутации.
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

Ракът на белия дроб се характеризира от сформирането на злокачествени образувания в епителните клетки на дихателните пътища. Основният рисков фактор за развиването на рак на белия дроб е тютюнопушенето, което причинява поне 85% от смъртните случаи от рак на белия дроб.

Недребноклетъчният карцином на белия дроб (NSCLC) е хетерогенна група от заболявания и съставлява приблизително 85% от всички хистологично потвърдени случаи на рак на белия дроб. NSCLC може да бъде разделен хистологично на няколко подтипа, като най-често срещаните са аденокарцином (49,7%), сквамозен и преходно-клетъчен карцином (22,7%), недребноклетъчен карцином или друг тип карцином (10,6%) и едроклетъчен карцином (1,4%).

В начален етап NSCLC обикновено протича асимптоматично и не засяга качеството на живот HRQoL на пациентите, докато ракът не достигне напреднала фаза, в която е локално авансирал или метастатичен. Често NSCLC се диагностицира в напреднала фаза.

Поставянето на диагнозата се подпомага от визуален преглед на трахеята и основните дихателни пътища, вземането на биопсия от белите дробове и медиастиналните лимфни възли, хистологичен и биомаркерен анализ. Може да се използва компютърна томография (CT) на гръдния кош за установяването на точната локализация на тумора, както и неговия размер и разпространение, включително към медиастиналните лимфни възли. Поради по-високата чувствителност на позитронно-емисионна томография (PET) към промени в медиастиналните лимфни възли, нейната употреба е желателна. Ядрено-магнитен резонанс (MRI) и радионуклидно сканиране на костите могат да спомогнат при откриването на екстраторакални лезии при авансирал или метастатичен NSCLC, а флурин-18 флуородеоксиглюкозен (FDG) PET е ефективен при намирането на интра- и екстраторакални лезии.

Най-често срещаните и клинично значими симптоми при рак на белия дроб са умора, безсъние, загуба на апетит и честа, силна болка. В късен стадий на NSCLC (IIIB/IV) пациентите се оплакват от умора (98% от пациентите), загуба на апетит (98%), задух (94%), кашлица (93%), болка (90%) и хемоптиза (70%).

Keytruda (pembrolizumab) е хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва с PD-1 и блокира взаимодействието на рецептора с лигандите PD-L1 и PD-L2. Рецепторът PD-1 дерегулира активността на Т-клетките. Поради блокадата на свързването между PD-1 с експресираните от туморните клетки PD-L1 и PD-L2, Keytruda (pembrolizumab) усилва имунния отговор на Т-клетките, включително и антитуморната им дейност. Възстановената тумор-специфична цитотоксичност на Т-клетките в туморната микросреда спомага лечението на NSCLC.

Епидемиологични данни

По данни от 2015 г. на Националния раков регистър, ако се изключи немеланомен кожен карцином, ракът на белия дроб е най-често срещаният тип рак при мъжете в България с честота от 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.

Националният раков регистър съобщава за 4149 новозаболели от рак на белия дроб през 2015 г. Новодиагностицираните със стадий III/IV рак на белия дроб са около 64%.

Данни за ефикасност

Клинично проучване KEYNOTE-001 за оценка профила на безопасност и противотуморната активност на pembrolizumab при пациенти с прогресиращ локално авансирал или метастатичен карцином, меланом и недребноклетъчен карцином на белия дроб. Честотата на общия отговор (ORR) е 19.4% - 18.0% при 394 пациенти с предходно лечение и 24.8% при 101 пациенти без предходно лечение. Най-добрият общ отговор е стабилно заболяване при 21,8% от пациентите. Медианата на общата преживяемост (OS) е 12,0 месеца за всички пациенти, 9,3 месеца за предходно лекувани и 16,2 месеца за пациентите без предходно лечение. Медианата на преживяемост без прогресия (PFS) е 3,7 месеца за всички пациенти, 3,0 месеца за пациентите с предходна терапия и 6,0 месеца за нелекуваните пациенти. Четиригодишната ORR при пациенти без предходно лечение е 41,6%. Респондерите имат средна продължителност на отговор (DOR) от 16,8 месеца. Четиригодишната ORR при лекувани преди това пациенти е 22,9%, средната DOR при респондерите не е достигната. След проследяване със средна продължителност от 46,5 месеца честотата на 4-годишната OS е 27,2% при пациентите без предходно лечение и 16,4% в кохортата с предходно лечение.

Клинично проучване KEYNOTE-010 за оценка на ефикасността и безопасността на pembrolizumab при пациенти с предходно лекуван недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) и PD-L1 експресия при поне 1% от туморните клетки. В общата

популация средната OS е 10,4 месеца при pembrolizumab 2 mg/kg и 8,5 месеца при docetaxel. OS е значително по-голяма при pembrolizumab 2 mg/kg срещу docetaxel. При пациенти с PD-L1 TPS (tumour proportion score) ≥ 50% HR за OS на pembrolizumab 2 mg/kg срещу docetaxel е 0,54. Средната преживяемост е 14,9 месеца за групата на 2 mg/kg pembrolizumab и 8,2 месеца за групата на docetaxel. При пациентите с TPS ≥50 PFS е значително по-висока с pembrolizumab 2 mg/kg спрямо docetaxel. В общата популация отговор е наблюдаван при 18% от пациентите в групата на pembrolizumab 2 mg/kg срещу 18% в групата на 10 mg/kg pembrolizumab срещу 9% в групата на docetaxel. При пациентите с TPS ≥50 отговор е наблюдаван при 30% в групата на pembrolizumab 2 mg/kg срещу 29% в групата на pembrolizumab 10 mg/kg срещу 8% в групата на docetaxel. Средното време за отговор е 9 седмици във всяка терапевтична група. При средно проследяване от 31 месеца (обхват: 23-41 месеца), с 1,5 години по-продължително проследяване, ползата за OS от pembrolizumab спрямо docetaxel при лекувани преди това пациенти с NSCLC се запазва.

Клинично проучване KEYNOTE-024 за оценка на ефикасността и безопасността на pembrolizumab срещу химиотерапия с платина като първа линия при пациенти с PD-L1 ≥50% метастатичен NSCLC. При пациенти с напреднал NSCLC и PD-L1 експресия ≥50% от туморните клетки pembrolizumab е свързан със значимо по-голяма PFS, отколкото химиотерапия с платина. По-голяма PFS с pembrolizumab, отколкото с химиотерапия, е наблюдавана във всички анализирани подгрупи. При пациенти с напреднал NSCLC и PD-L1 експресия ≥50% от туморните клетки pembrolizumab е свързан със значимо по-голяма OS спрямо химиотерапия с платина, въпреки малкото наблюдавани смъртни случаи и потенциално замъгляващия ефект от прекръстосването от групата на химиотерапия към групата на pembrolizumab. Pembrolizumab е свързан с по-висока ORR и по-голяма DOR, отколкото при химиотерапия. Към крайната дата за анализ pembrolizumab продължава да демонстрира полза за OS като терапия от първа линия при авансирал NSCLC с PD-L1 TPS ≥50% в сравнение с химиотерапия с платина. Подобрението се запазва въпреки значителното прекръстосване на pembrolizumab в рамото с химиотерапия.

Клинично проучване KEYNOTE-042 за оценка на ефикасността и безопасността на pembrolizumab спрямо химиотерапия, базирана на платина, при нелекувани пациенти с PD-L1-позитивен авансирал или метастатичен NSCLC. За анализа на OS във всички TPS групи медианата на OS е по-голяма при pembrolizumab спрямо химиотерапия, което съответства на статистически значимо подобрение на OS с pembrolizumab в сравнение с химиотерапия. Общата преживяемост е по-голяма при pembrolizumab спрямо химиотерапията в повечето подгрупи, изследвани в ITT (intention to treat) популацията (TPS ≥1%). PFS не е статистически значимо по-голяма при pembrolizumab в сравнение с химиотерапия при пациенти с TPS ≥ 50%; въпреки това е налице тенденция в полза на

pembrolizumab спрямо химиотерапия, с HR от 0.81. Тъй като PFS не е статистически значимо по-голяма с pembrolizumab в сравнение с химиотерапия при пациенти с TPS ≥50%, PFS при TPS ≥20% и TPS ≥1% не е официално оценявана при втория междинен анализ. За анализа на ORR по RECIST v1.1 от BICR ORR при пациенти с TPS ≥50% е 39,5% за pembrolizumab и 32,0% за химиотерапия, с тенденция в полза на pembrolizumab спрямо химиотерапия при тези пациенти. При пациенти с TPS ≥20% ORR е 33,4% за pembrolizumab и 28,9% за химиотерапия. При пациенти с TPS ≥1% ORR е 27,3% за pembrolizumab и 26,5% за химиотерапия. Медианата на DOR от BICR е 20,2 месеца (обхват: 2,1+ до 31,2+ месеца) при pembrolizumab и 8,3 месеца (обхват: 1,8+ до 28,1 месеца) при химиотерапия. Медианата на времето за отговор и медианата на DOR при пациенти с TPS ≥50% и ≥20% са сходни на тези за ITT популацията (TPS ≥1%).

Данни за безопасност

Клинично проучване KEYNOTE-001 - Нежелани събития, свързани с лечението, възникват при 351 пациенти (70,9%). Най-честите нежелани събития, свързани с лечението, са умора, сърбеж и намален апетит. Единствените свързани с лечението нежелани събития от възпалителен или имуномедииран характер, възникнали при повече от 2% от пациентите, са реакции, свързани с инфузията, хипотиреоидизъм и пневмонит.

Клинично проучване KEYNOTE-010 - Най-честите НС в групата на pembrolizumab са намален апетит (14%), умора (14%), гадене (11%) и обрив (9%). НС от специален интерес при ≥2 пациенти в групата на pembrolizumab са хипотиреоидизъм (8%), пневмонит (5%) и хипертиреоидизъм (4%).

Клинично проучване KEYNOTE-024 - По време на лечението с първоначално назначената терапия свързани с лечението НС са наблюдавани при 73,4% от пациентите в групата на pembrolizumab и 90,0% в групата с химиотерапия.

Клинично проучване KEYNOTE-042 - НС, независимо от причината и връзката с лечението, са наблюдавани при 95,9% от пациентите в рамото на pembrolizumab и 98,5% от пациентите в рамото с химиотерапия.

Най-често срещаните НС са намален апетит (при 17,3% от пациентите на pembrolizumab и 21,3% от пациентите на химиотерапия), задух (16,5% срещу 11,4%), умора (15,9% срещу 20,5%), анемия (15,6% срещу 42,1%) и кашлица (15,6% срещу 10,6%).

Данни за сравнителни алтернативи

Съгласно насоките за лечение на авансирал или метастатичен NSCLC във фармакотерапевтичното ръководство по „Медицинска онкология“ сравнителни алтернативи са:

Първа линия

- pemetrexed + cisplatin
- pemetrexed + carboplatin
- gemcitabine + bevacizumab + carboplatin
- gemcitabine + bevacizumab + cisplatin
- gemcitabine + carboplatin
- gemcitabine + cisplatin
- paclitaxel + bevacizumab + carboplatin
- paclitaxel + carboplatin
- cisplatin + vinorelbine
- carboplatin + paclitaxel + bevacizumab
- carboplatin + pemetrexed + bevacizumab

Втора и последваща линия

- nivolumab
- atezolizumab
- docetaxel + ramucirumab

Фармако-икономически показатели

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

Представени са публикувани оценки на здравната технология pembrolizumab за лечение на NSCLC от първа линия при възрастни пациенти от NICE (UK), HAS (Франция), IQWiG (Германия), TLV (Швеция). NICE препоръчва Pembrolizumab като опция за лечение на нелекуван PD-L1-положителен NSCLC при възрастни пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 (TPS≥ 50%) I без EGFR или ALK положителни туморни мутации, само при определени условия. IQWiG и TLV установяват значителни предимства на терапията.

Pembrolizumab за лечение на NSCLC след неуспех от най-малко 1 предходна химиотерапия е оценен от NICE, NCPE (Ирландия), pCODR (Канада), TLV (Швеция) и всички те дават положително становище.

Приложен анализ

Приложени са фармако-икономически анализи разход-ефективност и разход-полезност за оценка на pembrolizumab, прилагана като първа линия на метастатичен NSCLC при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥ 50% TPS, без EGFR или ALK положителни туморни мутации и при лечение на локално авансирал или метастатичен NSCLC при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥ 1% TPS, и на които е приложена поне една предходна химиотерапевтична схема. Измерителят на резултата е спечелени години живот (LYG) и година живот, съобразен с качеството (QALY). Перспективата на анализа е на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт при първа линия на терапия е до живот - 20 години, а при втора и последваща линия на лечение е до живот – 10 години. Приложено е дисконтиране с годишен дисконтов фактор 3.5%. Приложен е кохортен модел на преживяемост, състоящ се от 3 здравни състояния: „без прогресия“, състояние „прогресия“ и абсорбиращо здравно състояние (смърт).

Като сравнителна алтернатива са избрани следните опции:

1. Първа линия терапия

- Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + поддържащо лечение с pemetrexed;
- [Carboplatin или Cisplatin] + Gemcitabine;
- [Carboplatin или Cisplatin] + Gemcitabine + Bevacizumab;
- Carboplatin + Paclitaxel;
- Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab;
- [Carboplatin или Cisplatin] + Pemetrexed;
- [Carboplatin или Cisplatin] + Pemetrexed + Bevacizumab;
- Cisplatin + Vinorelbine.

2. Втора линия терапия:

- Docetaxel – контролно рамо в клинично проучване KEYNOTE-010;
- Nivolumab;
- Atezolizumab;
- Ramucirumb+Docetaxel

При оценка на стойностната ефективност на Pembrolizumab при първа линия терапия Pembrolizumab доминира Cispaltin/Carboplatin +Pemetrexed+Bevacizumab. При оценката на фармакоикономическите показатели на pembrozliumab, при пациенти с NSCLC с поне една предходна химиотерапевтична схема, се установява че стойностите за LYG за pembrolizumab, nivolumab и atezolizumab са идентични. Стойностите на ICER за

pembrolizumab спрямо docetaxel и ramucirumab+ docetaxel са над прага на рентабилност. Приложен е еднопосочен анализ на чувствителността.

Анализи на подгрупи

Не е приложен.

Разходи за оценяваната здравна технология

Приложени са разходи за терапия с pembrolizumab, лекарствена терапия с алтернативите, за терапия при последващо лечение (след прогресия), за медицински услуги и за диспансеризация (амбулаторно наблюдение).

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 при първа линия лечение за година 1 е 185 и за година 5 е 190. За втора и последваща линия лечение очакваният брой пациенти през първата година е 66, а за петата е 56. Реимбурсирането на здравната технология за първа линия лечение ще генерира допълнителен разход за заплащащата институция за петгодишен срок. При втора и последваща линия на лечение реимбурсирането на Pembrolizumab ще доведе до допълнителни разходи за първата година, които ще намаляват с всяка следваща година, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

В сравнение с понастоящем използваните терапии pembrolizumab демонстрира по-голяма ефикасност по отношение на общата преживяемост при пациенти с метастатичен NSCLC от първа линия, чиито тумори имат високи нива (TPS ≥50%) на PD-L1. Същевременно Pembrolizumab е свързан с по-ниска честота на свързаните с лечението нежелани събития, отколкото химиотерапия на базата на платина, въпреки двукратно по-продължителна експозиция и с нонинфериорен профил на безопасност спрямо сравнителни алтернативи.

Бюджетното въздействие показва, че приложението на лекарствения продукт Keytruda като първа линия ще генерира допълнителни разходи за заплащащата институция, които да нарастват всяка следваща година в рамките на 5-годишния времеви хоризонт. Очаква се приложението на лекарствения продукт Keytruda като втора и последваща линия да доведе до допълнителни разходи за заплащащата институция, които

се очаква да намаляват всяка следваща година в рамките на 5-годишния времеви хоризонт на анализа на бюджетното въздействие.