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 локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при възрастни, на които е приложена предходна 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

Уротелният карцином (УК) е злокачествено заболяване, произхождащо от клетките на уротелиума. Нарича се още преходно-клетъчен карцином. Приблизително 90% от уротелните карциноми са карциноми на пикочния мехур.

Има различни видове карциноми на пикочния мехур, които възникват от клетки на лигавицата му. Тези карциноми са определени в зависимост от типа клетки, които се изменят в злокачествени: преходноклетъчен карцином (TCC); плоскоклетъчен карцином (SCC); аденокарцином (AC); дребноклетъчен карцином; сарком. Други злокачествени новообразувания на уротела са карцином на бъбречното легенче и карцином на уретера.

Клинично злокачествените новообразувания на пикочния мехур се презентира най-често с поява на хематурия (кръв в урината), която се установява при 80-90% от пациентите. Други възможни симптоми включват често уриниране (полакиурия) или безрезултатни позиви за уриниране. Дизурията се среща при 20-30% от пациентите с рак на пикочния мехур. При обхващане на уретерите и околомехурното пространство от страна на тумора, уретерите и легенчето се разширяват. Появяват се болки в бъбреците, таза и тазовите органи. Развива се пиелонефрит (възпаление на бъбрека и бъбречното легенче) с висока температура, сепсис или хронична бъбречна недостатъчност.

Комбинираната химиотерапия, съдържаща cisplatin е стандарт при пациенти с авансирал или метастатичен карцином.

Keytruda (pembrolizumab) е PD-1 рецепторна имунотерапия за първа и втора линия лечение на локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при възрастни, които са получили предишна, съдържаща платина химиотерапия или които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия и чиито тумори експресират PD-L1 с комбиниран положителен скор (combined positive score, CPS) ≥ 10.

Епидемиологични данни

УК е по-често срещан в развитите страни, където е 4-ият най-често срещан рак при мъжете и 15-ият най-често срещан при жените, в сравнение с по-слабо развитите страни.

Въз основа на данните на GLOBOCAN 2018, приблизителната възрастово-стандартизирана заболяемост при УК в България през 2018г. е 12,1 (на 100 000 население, за двата пола, всички възрастови групи).

Приблизителен брой разпространени случаи на УК за 5 години в България през 2018 г. е 35,3 (пропорция на 100 000, за двата пола, всички възрастови групи).

Приблизителната възрастово-стандартизирана смъртност при УК в България през 2018г. е 3,8 (на 100 000 население, за двата пола, всички възрастови групи).

Данни за ефикасност

1. Клинично проучване KEYNOTE-012 - След медиана на проследяване от 13 месеца, 7 от 27 пациенти в пълния набор за анализ постигат общ отговор. Трима от 27 пациенти постигат пълен отговор (CR), четирима пациенти постигат частичен отговор (PR), 4 имат стабилно заболяване и 14 имат прогресиращо заболяване (PD) като най-добър отговор; няма данни за двама (7%) пациенти. Медианата на PFS е 2 месеца, PFS на 12-ти месец е 15%. Медианата на общата преживяемост (OS) е 13 месеца, OS на 12-ти месец е 50%. Медианата на времето за отговор е 2 месеца, медианата на продължителност на отговора (DOR) е 10 месеца. При последващ анализ на товара на тумора 16 (64%) от 25 пациенти с данни за отговор имат намаление на туморния товар, като осем пациенти постигат намаление с повече от 30%. Намалението на отделните тумори от изходното ниво е трайно при няколко оценки и няма случаи на псевдопрогресия.
2. Клинично проучване KEYNOTE-045 - Към крайната дата 7 септември 2016 г. е демонстрирано статистически и клинично значимо подобрение на OS за pembrolizumab спрямо химиотерапия в ITT (намерение за лечение) популацията. Преживяемостта, свободна от прогресия (PFS) не се различава статистически значимо между рамото с pembrolizumab и химиотерапия; медианата на PFS е 2.1 месеца за pembrolizumab срещу 3.3 месеца за контролното рамо. Честотата на общ отговор (ORR) е статистически значимо по-висока за pembrolizumab в сравнение с химиотерапията по RECIST 1.1, определена от заслепен независим клиничен преглед (BICR). Пълни отговори са постигнати от 19 пациенти (7,0%), получаващи pembrolizumab, в сравнение с девет пациенти (3,3%), получаващи химиотерапия; частични отговори са постигнати съответно от 38 (14,1%) и 22 пациенти (8,1%).
3. Актуализирани данни за KEYNOTE-045 към 18 януари 2017 г. - Pembrolizumab поддържа статистически значима и клинично значима полза за OS при по-продължителното проследяване спрямо химиотерапия в ITT популацията. При по-дългосрочното проследяване pembrolizumab продължава да демонстрира по-висока ORR спрямо химиотерапия. По подобен начин отговорите са по-устойчиви в рамото на pembrolizumab в сравнение с рамото с химиотерапия. Pembrolizumab продължава да показва по-добър профил на безопасност в сравнение с химиотерапия, като честотата на нежеланите събития (НС), свързани с лечението, са съответно 61,3% спрямо 90,2%.
4. Клинично проучване KEYNOTE-052 - ORR в общата популация е 24,1% при междинния анализ (1 септември 2016 г.). 17 пациенти (4,6%) постигат пълен отговор,

72 пациенти (19,5%) постигат частичен отговор. Осемдесет и четири пациенти (22,7%) постигат стабилно заболяване. При 89 пациенти, отговорили на pembrolizumab, медианата на DOR не е достигната. Към момента на анализ (1 септември 2016 г.) са установени 130 смъртни случая с медиана на OS 10,9 месеца. Към датата за анализ (1 септември 2016 г.) 67,0% от пациентите от общата популация са с прогресия на заболяването; 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 в стадий III (адювантно лечение), недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), класически Ходжкинов лимфом (cHL), уротелен карцином или плоскоклетъчен карцином на глава и шия (HNSCC). Най-честите нежелани реакции след приложение на pembrolizumab са умора (32%), гадене (20%) и диария (20%).

Данни за сравнителни алтернативи

Съгласно международните и национални консенсуси за лечение на УК, сравнителни алтернативи на Keytruda (pembrolizumab), включени в анализа са:

- Първа линия терапия – gemcitabine+carboplatin и gemcitabine монотерапия.

При пациенти, които не отговарят на условията на cisplatin-базирана химиотерапия, препоръчаните схеми на лечение включват химиотерапевтични режими gemcitabine + carboplatin и монотерапия с gemcitabine, като най-често прилагани режими.

- Втора линия терапия – atezolizumab

Фармако-икономически показатели

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

NICE, Великобритания препоръчва здравната технология за реимбурсиране при първа и втора линия на лечение. IQWiG, Германия излизат със становището, че не са

доказани допълнителни ползи в сравнение със сравнителните алтернативи за първа линия на лечение и доказани значителни допълнителни ползи за втора линия на лечение. SMC, Шотландия и HAS, Франция одобряват здравната технология pembrolizumab за втора линия лечение. CADTH, Канада не препоръчва реимбурсацията на pembrolizumab.

Приложен анализ

Приложен е анализ разход-полезност и анализ разход-ефективност. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот (LYG) и спечелени години живот с добро качество (QALY). Перспективата на анализа е на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт при първа линия терапия е 20 години, а при втора линия е 35 години. Здравните ползи и разходите са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 3,5 %. Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на pembrolizumab с терапевтични алтернативи при първа и втора линия на лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином. Като сравнителна алтернатива при първа линия лечение са избрани монотерапия с gemcitabine и gemcitabine+carboplatin, а при втора линия atezolizumab. Проведеният фармако-икономически анализ за приложение при първа линия терапия показва, че pembrolizumab е стойностно-ефективен спрямо сравняваните алтернативи по отношение на придобитите години живот, но по отношение на разход/QALY ICER е малко над установения за България праг на рентбилност от 3х БВП от глава на населението по методиката на СЗО. От проведения фармакоикономически анализ за приложение при втора линия терапия се установява, че терапията с pembrolizumab демонстрира терапевтично превъзходство, изразено в повече години живот и повече години живот с добро качество QALY спрямо алтернативата atezolizumab при по-висок разход за лечение.

Анализи на подгрупи

- В анализа за първа линия на лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином са включени възрастни пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 с комбиниран положителен резултат (combined positive score, CPS) CPS≥10, които не са лекувани или не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия.
- За втора линя на лечение на уротелен карцином е изследвана цялостната популация пациенти, на които е приложена предходна платина-базирана химиотерапия.

Разходи за оценяваната здравна технология

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

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата публична институция – НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти през първата година е 19, а през петата – 30 при първа линия терапия. При втора линия терапия очакваният брой пациенти за първата година е 63, а за петата – 76. Реимбурсирането на здравната технология при първа и втора линия на лечение ще доведе до генериране на допълнителни разходи за НЗОК, 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 авансирал или локално авансирал уротелен карцином. В заключение анализът на бюджетното въздействие показва, че се очакват добавени разходи и при двете линии на лечение в петгодишен срок. Лечението с pembrolizumab е свързано с клинично значим и траен антитуморен отговор, като подобрява или запазва качеството на живот и е с добра поносимост.