

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4 ml készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő indikációban:

„A KEYTRUDA karboplatinnal és paklitaxellel kombinációban előrehaladott vagy kiújuló primer endometrium carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik alkalmasak a szisztémás kezelésre”

A készítmény hatóanyaga az L01FF02 ATC-kódú **pembrolizumab**, mely jelenleg tételesen támogatott 7/b15, 7/b16, 8/a7, 8/a11, 8/c5, 8/d5, 14, 14/a pontok szerint (Hodgkin-lymphoma, nem kissejtes tüdőrák, tripla negatív emlőrák, fej-nyaki laphámsejtes carcinoma, melanoma indikációkban).

A KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x4 ml készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„Endometrium carcinoma (EC)

A KEYTRUDA karboplatinnal és paklitaxellel kombinációban előrehaladott vagy kiújuló primer endometrium carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik alkalmasak a szisztémás kezelésre.

A KEYTRUDA lenvatinibbel kombinációban előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére javallott felnőtteknél, akiknél a betegség bármilyen, platina tartalmú kemoterápiás kezelés alatt, vagy azt követően progrediál, és akiknél a kuratív műtét vagy a sugárkezelés nem alkalmazható.”

A készítmény törzskönyvezett továbbá melanoma, nem kissejtes tüdő carcinoma (NSCLC), klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL), urothelialis carcinoma, fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (HNSCC), vesesejtes carcinoma (RCC), magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) vagy mismatch repair deficiens (MMR-d) carcinomák, nyelőcső carcinoma, tripla negatív emlőrák (TNBC), cervix carcinoma, a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinoma és epeúti carcinoma (BTC) indikációkban.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	előrehaladott vagy kiújuló primer	pembrolizumab iv. 200 mg 6 ciklus 3 hetente, majd 6	kemoterápia	PFS, OS, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált*	endometrium carcinoma első vonalbeli kezelése olyan felnőtteknél, akik	hetente iv. 400 mg legfeljebb 14 ciklus + paklitaxel (175 mg/m ²) + karboplatin (AUC 5 mg/ml/perc) 6 ciklus	placebo 6 ciklus 3 hetente, majd 6 hetente legfeljebb 14 ciklus + paklitaxel (175 mg/m ²) + karboplatin (AUC 5 mg/ml/perc) 6 ciklus	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	alkalmasak a szisztémás kezelésre	5 mg/ml/perc) 6 ciklus	paklitaxel + karboplatin	PFS, OS, TTDC

Forrás: TêF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés; TTDC: a kezelés megszakításáig vagy befejezéséig eltelt idő

*A TêF felhívja a figyelmet, hogy az orvosszakmai evidenciák külön-külön állnak rendelkezésre a mismatch repair–deficiens (dMMR) és mismatch repair–proficiens (pMMR) betegcsoportokban. Az eredmények (többek között az eltérő követési idők miatt) nem összevonhatók.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az előrehaladott vagy kiújuló primer endometrium karcinóma terápiája során első vonalban alkalmazható szisztémás kezelések az alábbiak:

- pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel (kivéve karcinoszarkóma hisztológia)
- dostarlimab + karboplatin + paklitaxel
- durvalumab + karboplatin + paklitaxel (majd fenntartó kezelésként monoterápiában a dMMR, olaparibbal kombinációban a pMMR betegeknél)
- trastuzumab + karboplatin + paklitaxel (HER2+ szerózus karcinóma vagy karcinoszarkóma)
- karboplatin + paklitaxel + bevacizumab
- karboplatin + paklitaxel
- hormonterápia (low grade endometrioid hisztológiájú karcinóma)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban hazánkban rendszerszintű támogatás keretében kemoterápiák érhetők el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghatékonysági elemzésében a paklitaxel + karboplatin kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Az előrehaladott vagy kiújuló primer endometrium carcinoma első vonalbeli kezelésekként alkalmazott add-on pembrolizumab hatásosságát és biztonságosságát az **NRG-GY018/KEYNOTE-868** vizsgálat során elemezték, mely egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, fázis III vizsgálat 810 résztvevővel (pMMR=588, dMMR=222), akik 1:1 arányban részesültek 6 ciklus karboplatin + paklitaxel kemoterápia mellett pembrolizumab vs. placebo kezelésben, majd pembrolizumab vs. placebo monoterápiában legfeljebb 14 ciklus erejéig. A primer végpont a vizsgálat által meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) volt, a kulcsfontosságú másodlagos végpontok között szerepelt a biztonságosság, a teljes túlélés (OS) és az életminőség.

Eredmények: Az első adatvágáskor medián követés időtartama 12 hónap volt a dMMR csoportban, és 7,9 hónap a pMMR csoportban. A dMMR kohorszban a Kaplan–Meier görbe által becsült a PFS a pembrolizumab csoportban 74%, míg a placebo csoportban 38% volt (HR: 0,30; 95%CI: 0,19-0,48; p<0,001), ami 70%-os különbséget jelent a relatív kockázatban. A pMMR kohorszban a medián progressziómentes túlélés pembrolizumabbal 13,1 hónap, placebo

esetén 8,7 hónap volt (HR: 0,54; 95% CI: 0,41–0,71; $p < 0,001$). A teljes túlélés értékelésekor a medián követési idő a pMMR kohorszban 10,0 hónap, a dMMR kohorszban 14,4 hónap volt. Az az adatvágáskor az OS adatok még éretlenek voltak. A pMMR kohorszban a betegek 15,3% és 18,4%-a hunyt el a pembrolizumab és placebo csoportokban (OS HR: 0,79; 95%CI: 0,53–1,17), a dMMR kohorszban ez az arány 9,1% és 15,2% volt (OS HR: 0,55; 95%CI: 0,25–1,19). Ad hoc analízis során a medián követési idő a pMMR kohorszban 20,8 hónap, a dMMR kohorszban 22,5 hónap volt. A pMMR populációban az OS adatok 46,7%-os érettségi szintet értek el, a betegek 25,8% vs. 30,8%-a hunyt el a pembrolizumab és placebo csoportokban (HR: 0,80; 95% CI: 0,59–1,08; $p = 0,0683$). A dMMR populációban az OS adatok 29,3%-os érettségi szintet értek el, a betegek 15,5% vs. 24,1%-a hunyt el (HR: 0,57; 95%CI: 0,31–1,04; $p = 0,0323$). Az ORR a pMMR kohorszban 72,3% vs. 59,0%-nak, a dMMR kohorszban 82,1% vs. 71,6%-nak bizonyult. Biztonságosság: A grade 3 vagy magasabb fokozatú nemkívánatos események incidenciája a dMMR kohorszban 63,3% vs. 47,2%, a pMMR kohorszban 55,1% vs. 45,3% volt.

Az egy progressziós esemény elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő / minimálisan kezelni szükséges betegszám a Kérelmező által becsült, kezelésbe vonható betegek számának MMR státusz szerinti megoszlásának hiányában nem kiszámítható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az NRG-GY018/KEYNOTE-868 vizsgálat adatai kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a pembrolizumab + paklitaxel + karboplatin terápia alapesetben paklitaxel + karboplatin kezeléssel került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 35 éves időtávval, tehát a betegkör átlagéletkorát (65,4 év) is figyelembe véve élethosszon túl számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő KEYNOTE-868 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a teljes vizsgálati populációra vonatkozóan.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a pembrolizumab + paklitaxel + karboplatin kezelést és a placebo + paklitaxel + karboplatin kezeléssel összevető KEYNOTE-868 vizsgálatból, a hasznossági adatok a KEYNOTE-158 vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a klinikai vizsgálatban a betegeket két alcsoportra osztották az MMR státusz alapján. A kérelem szempontjából releváns populáció a KEYNOTE-868 vizsgálat teljes vizsgálati populációja az MMR státusztól függetlenül, azonban az eredmények csak az egyes alcsoportokra (dMMR és pMMR) vonatkozóan, külön-külön kerültek publikálásra. Az eredmények (többek között az eltérő követési idők miatt) nem összevonhatók. Az egyesített ITT populáció modellezéséhez nem állnak rendelkezésre a szükséges adatok, emiatt az egészség-gazdaságtani modell (és ennél

fogva az erre alapozott egészség-gazdaságtani elemzés) döntés-előkészítési célú felhasználásra nem alkalmas. A Téf csak olyan beadványt tart elfogadhatónak, melyben a két alcsoport külön-külön kerül modellezésre. Az egészségnyereség mértéke, és ezáltal feltehetően a költséghatékonyság is eltérő a két alcsoportban.

A Technológia-értékelő Főosztály továbbá megjegyzi, hogy a kemoterápiák költségeinek meghatározásakor a Kérelmező külön számolt az egyes hatóanyagok árával, melyet nem tartunk elfogadhatónak, ugyanis a kemoterápiás kezelések finanszírozása HBCS alapon történik, emiatt a megfelelő kemoterápiás protokollokhoz tartozó HBCS súlyszám alapján történő költséghatározás jobban tükrözi a hazai finanszírozási gyakorlatot.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által kapott eredmények bemutatásától eltekintünk, mivel a benyújtott modell és az erre alapozott egészség-gazdaságtani elemzés erősen megkérdőjelezhető adatokon alapul, így döntés-előkészítési célú felhasználásra nem alkalmas.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becsülésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott szakértői véleményt használt, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Keytruda + kemoterápia terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 139, 139, 139 és 139 főre tehető.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező a betegszám becsülését „hazai és nemzetközi epidemiológiai adatokat figyelembe véve, illetve a területen szakmailag releváns és elfogadott KOL-okkal történő egyeztetés alapján” végezte. Az érvényes egészség-gazdaságtani irányelv szerint „szakértői véleményre történő hivatkozás esetén a megkérdőjelezett szakértők számának, szakképzettségének és beosztásának pontos ismertetése szükséges”, melyet a Kérelmező nem tett meg.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá, hogy a Kérelmező nem határozta meg a becsült betegszám alcsoportok (dMMR és pMMR) szerinti megoszlását.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Keytruda listaáron számított kiszárazásenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Az KEYNOTE-868 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő (40 hét) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége XXX Ft a kemoterápia költsége nélkül.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Keytruda terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A terápia add-on jellege miatt a nettó költségvetési hatás megegyezik a bruttó költségvetési hatással.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező szempontjából releváns populáció a KEYNOTE-868 vizsgálat teljes vizsgálati populációja, azonban az eredmények csak MMR státusztól függően az egyes alcsoportokra (dMMR és pMMR) vonatkozóan külön-külön kerültek publikálásra, az eredmények (többek között az eltérő követési idők miatt) nem összevonhatók.

Az add-on pembrolizumab nyújtotta PFS előny statisztikailag szignifikáns MMR státusztól függetlenül mindkét kohorszban, ugyanakkor a **TéF megjegyzi**, hogy a pMMR kohorszban az adatok rövidebb követési idő mellett állnak rendelkezésre, és a PFS nyereséget nagyobb veszélyhányados jellemzi.

A pMMR kohorszban a pembrolizumab nyújtotta PFS előny nem szignifikáns a korábban radioterápiában és a korábban kemoterápiában részesült alcsoportokban.

A KEYNOTE-868 vizsgálat OS adatai még éretlenek, a legutóbbi érettségi szint mellett (46,7% a pMMR és 29,3% a dMMR kohorszban) a pembrolizumab nyújtotta OS előny nem szignifikáns.

A pembrolizumabbal kombinációban alkalmazandó karboplatin (2022-ben és 2024-ben) és paklitaxel (2022-ben) szerepelnek a kontingens engedélyt kapott készítmények listáján.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy az egyesített ITT populáció modellezéséhez nem állnak rendelkezésre a szükséges adatok, emiatt az egészség-gazdaságtani modell (és ennél fogva az erre alapozott egészség-gazdaságtani elemzés) döntés-előkészítési célú felhasználásra nem alkalmas.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a kemoterápiák költségeinek meghatározásakor a Kérelmező külön számolt az egyes hatóanyagok árával, valamint adminisztrációs költségként számolt a 99M 959B és 99M 959E kódú HBCS-ekkel, melyet nem tartunk elfogadhatónak. A megfelelő kemoterápiás protokollokhoz tartozó HBCS súlyszám alapján történő költségmeghatározás jobban tükrözi a hazai finanszírozási gyakorlatot. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a kemoterápiák költségei jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényezők, melyek jelentősek.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellezett időtáv túlságosan hosszú. Az érvényes egészség-gazdaságtani irányelv szerint a hazai korszpecifikus és betegség-specifikus halálozási adatokat is figyelembe kell venni az elemzés időtávjának meghatározásakor. A Human Mortality Database 2020-as adatai alapján 65 évesen a várható élettartam 16,2 év Magyarországon, amely jóval alacsonyabb, mint a Kérelmező által használt 35 éves időtáv. Az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellezett követő terápiák alkalmazási arányának forrása nem került bemutatásra. Több olyan terápia is modellezésre került, melyek nem szerepelnek az irányelvekben és az NNGYK Indikáción túli gyógyszerrendelés-kérelmek nyilvántartása szerint az elmúlt másfél évben nem kaptak off-label engedélyt endometrium carcinoma indikációban. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a követő terápiák alkalmazási aránya egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a teljes túlélés végpontra vonatkozó eredmények még nem érték el a medián értéket, a vizsgálat pMMR és dMMR alcsoportjaiban pedig az OS különbség nem volt szignifikáns a pembrolizumab + paklitaxel + karboplatin és a paklitaxel + karboplatin karok között. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a teljes túlélés egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellben alkalmazott hasznossági súlyok irodalmi forrásokból és a KEYNOTE-158 klinikai vizsgálatból származnak, mivel a KEYNOTE-868 vizsgálatban nem gyűjtöttek EQ-5D adatokat. A Kérelmező mindkét terápia mellett azonos hasznossági súlyokat használt a PF és PD állapotok modellezésére, és az érvényes egészség-gazdaságtani irányelv ajánlásával ellentétben a Kérelmező nem ismertette a hasznosság értékek meghatározásának módszertanát. Az egészség-gazdaságtani elemzésben alkalmazott hasznossági súlyok nem számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényezők, melyek jelentősek.

8. Nemzetközi kitekintés

Az **IQWiG** (2025.02.11.) megfelelő komparátor terápiának a dMMR/MSI-H populációban a dostarlimab + karboplatin + paklitaxel, majd dostarlimab monoterápiát, a pMMR populációban a durvalumab + karboplatin + paklitaxel, majd durvalumab + olaparib kombinációt jelölte meg. Mivel a Kérelmező által bemutatott KEYNOTE-868 vizsgálat nem alkalmas a megjelölt komparátorokkal szemben a relatív hatásosság jellemzésére, így a készítmény hozzáadott értéke nem bizonyított.

Az **SMC** (2025.07.07.) javasolja a készítmény alkalmazását az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban.

A **CDA-AMC** (2025.06.19.) az alábbi feltételekkel javasolja a készítmény támogatását:

- újonnan diagnosztizált III. vagy IVA stádiumú endometrium karcinóma (EC) mérhető betegséggel, vagy IVB stádiumú vagy rekurrens EC mérhető betegséggel vagy anélkül, vagy bármilyen szövettani altípusú áttétes vagy recidiváló EC, kivéve a karcinoszarkómát
- karboplatin + paklitaxel kombinációban, majd monoterápiaként folytatva
- endometrium karcinóma kezelésében jártas klinikus elrendelésével
- KEYNOTE-868 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumainak megfelelően
- árcsökkentés (~10%).

Az **NCPE** (2025.01.10.) rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta.

A **NICE** értékelése folyamatban van.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel kezelés szignifikáns PFS előnyt nyújt a karboplatin + paklitaxel komparátorhoz viszonyítva mind a dMMR, mind a pMMR betegpopulációban. **A Téf felhívja a figyelmet**, hogy az orvosszakmai evidenciák szeparáltan állnak rendelkezésre a dMMR és pMMR betegcsoportokban.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab + paklitaxel + karboplatin költséghatékonysága nem megállapítható a paklitaxel + karboplatin komparátorral szemben. A benyújtott egészség-gazdaságtani modell és ennél fogva az erre alapozott egészség-gazdaságtani elemzés döntés-előkészítési célú felhasználásra nem alkalmas.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 442

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

-
- az egyesített ITT populáció modellezéséhez szükséges adatok hiánya
 - szükséges a pMMR és dMMR populációk szeparált modellezése
 - nem ismert a becsült betegszám alcsoportok szerinti megoszlása
 - a teljes túlélésbeli adatok éretlensége.