

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Keytruda 25 mg/ml koncentrátnum oldatos infúzióhoz 1x4ml injekciós üvegben készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes** támogatását kéri a következő **új létesítésre javasolt indikációs ponton**:

„Kemoterápiával kombinációban, neoadjuváns kezelésként, majd műtéti beavatkozást követően monoterápiában, adjuváns kezelésként adva, olyan lokálisan előrehaladott, vagy korai stádiumú, tripla negatív emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél nagy a betegség kiújulásának kockázata.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01FF02 ATC-kódú** pembrolizumab, mely **jelenleg támogatott tételes** támogatási kategóriában.

7/b15.: Felnőttek részére kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően.

8/a7.: Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.

8/a11. : Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK) mutációt nem hordozó, nem-kissejtes tüdőkarinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend szerint.

14.: Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

14/a.: A nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanómában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére.

A Keytruda esetében támogatásba vételi eljárás van folyamatban az alábbi indikációkban: klasszikus Hodgkin limfóma harmad- és többedvonalas kezelése (AT011/326/2022), nem reszekábilis vagy metasztatikus tripla negatív emlőrák első szisztémás kezelése (AT011/250/2022) és urotheliális karcinóma (AT011/64/2021).

A Keytruda 25 mg/ml koncentrátnum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Tripla negatív emlőrák (TNBC)

A KEYTRUDA kemoterápiával kombinációban, neoadjuváns kezelésként, majd műtéti beavatkozást követően monoterápiában, adjuváns kezelésként adva, olyan lokálisan előrehaladott, vagy korai stádiumú, tripla negatív emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél nagy a betegség kiújulásának kockázata.

A KEYTRUDA kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan kiújuló, nem reszekábilis, vagy metasztatizáló, tripla negatív emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 10 pontszám mellett expresszál PD-L1-et, és akik a metasztatikus betegség kezelésére korábban nem kaptak kemoterápiás kezelést.”

A Keytruda készítmény alkalmazási előiratában szereplő többi indikáció a 3.2 fejezetben kerül feltüntetésre. A kérelmezett indikációs kör és az alkalmazási előírás szerinti indikációs kör **megegyezik.**

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Korábban nem kezelt lokálisan előrehaladott, vagy korai stádiumú, tripla negatív emlőrákban szenvedő felnőttek	Neo-adjuváns terápia: 4 ciklus pembrolizumab 3 hetente + paclitaxel és carboplatin, melyet további 4 ciklus pembrolizumab + doxorubicin–ciklofoszfamid vagy epirubicin–ciklofoszfamid követett. A sebészi műtét után a betegek adjuváns kezelésként pembrolizumabot kaptak 9 cikluson keresztül	1.Paclitaxel+carboplatin→antraciklin+ciklofoszfamid 2.Paclitaxel→antraciklin+ciklofoszfamid 3.Docetaxel + carboplatin	Elsődleges: Patológiai teljes válaszadási arány (pCR) és Eseménymentes túlélés (EFS) Másodlagos: OS

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az **ESMO** 2019-es irányelvében a korai TNBC típusú emlőrákban betegek többségénél neoadjuváns és adjuváns kezelésként szekvenciális antraciklin/taxán-alapú kemoterápiás kezelést javasol standard terápiaiként **[I, A]**.

Az **NCCN** 2022-es irányelvében a preferált kemoterápiás rezsimek a következők tripla negatív emlőrákban:

- doxorubicin/ciklofoszfamid, melyet hetente/2 hetente paclitaxel követ
- docetaxel és ciklofoszfamid
- olaparib, amennyiben csírvonalbeli BRCA1/2 mutációk állnak fent

- nagy kockázatú tripla-negatív emlőrák (TNBC) esetén: preoperatív pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, melyet preoperatív pembrolizumab + ciklofoszfamid + doxorubicin vagy epirubicin követ, majd adjuváns terápiaként pembrolizumab
- TNBC és fennmaradó betegség esetén, a taxán-, alkilátor- és antraciklin-alapú kemoterápiával végzett preoperatív terápia után kapecitabin javasolt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban, mely magába foglalja a HER2-negatív státuszt, jelenleg a HBCS szerint finanszírozott kemoterápiás rezsimek a támogatott kezelések.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a paclitaxel+carboplatin → antraciklin+ciklofoszfamid, a paclitaxel → antraciklin+ciklofoszfamid, és a docetaxel+carboplatin kezelés a komparátor terápia.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Kérelmező a KEYNOTE-522 klinikai vizsgálatot mutatta be, mellyel a pembrolizumab + kemoterápia neoadjuváns és a pembrolizumab monoterápia adjuváns kezelés hatásosságát hivatott alátámasztani.

A terápia nem minősül kuratívnak, azonban a betegség tüneteit csökkenti és a progressziót lassító hatással rendelkezik.

A vizsgálat nemzetközi, multicentrikus, duplavak, fázis III, randomizált elrendezésű volt, melybe korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott tripla negatív emlőrákban szenvedő betegeket vontak be. A bevonásra került betegek pembrolizumab kombinációs terápiában, vagy placebo+kemoterápia kezelésben részesültek.

A vizsgálat elsődleges végpontja a komplett patológiai válasz (pCR) és az esemény mentes túlélés (EFS) volt. A másodlagos végpontok közé tartozott az OS és a vizsgálatból való kilépés a nemkívánatos eseményeknek tulajdoníthatóan az ITT populációban. 1174 beteget randomizáltak a két kezelési karra, ahol 784 fő került a pembrolizumab+kemoterápiás karra, és 390 fő került a placebo+kemoterápiás karra. A kezelési karok között a cross-over nem volt megengedett.

A KEYNOTE-522 teljesítette a pCR elsődleges hipotézisre vonatkozó kritériumot az első klinikai adatzárás időpontjában (IA1, 2018.09.24.). A 2. adatzárás (IA2) a frissített adatok továbbra is statisztikailag szignifikánsak voltak. A 2. klinikai adatzárás időpontjában (2019.04.24.) a kérelmezett indikációnak megfelelő populációban a pembrolizumab +

kemoterápiát kapó betegcsoportban a **pCR 64%** (95% CI 60,2-67,6) volt, és a placebo+kemoterápia csoportban **pCR 54,7%** (95% CI 49,1- 60,1) **becsült különbség: 9,2%** (95% CI 2,8, 15,6), $p=0,00221$. A 4.adatzárás időpontjában (IA4, 2021.03.23.) a KEYNOTE-522 teljesítette az elsődleges EFS hipotézisre vonatkozó kritériumot. A pembrolizumab+kemoterápia csoportban a 36. hónapnál az **EFS ráta 84,5%** (95% CI 81,7-86,9) volt, míg a placebo+kemoterápia csoportban **76,8%** (95% CI 72,2-80,7) **EFS HR 0,63** (95% CI 0,48- 0,82 $p=0,0003093$).

A másodlagos végpontok közé tartozott az OS, mely a 4. adatzáráskor, 37,8 hónap medián követési időnél a pembrolizumab+kemoterápiát kapó betegcsoportban a 24 hónapos **OS 92,3%** (95% CI: 90,2-94,0) volt, és **91,0%** (95% CI: 87,7-93,5) a kemoterápiás karon, a 24 hónapos **OS HR 0,72** (95% CI: 0,51-1,02), $p=0,0321$.

Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési karok között a 2. adatzáráskor pCR és a 4. adatzáráskor EFS tekintetében, azonban a 4. adatzáráskor a 24 hónapos OS tekintetében nem volt szignifikáns a különbség az ITT populációban.

A betegek pCR-re vonatkozó alcsoportelemzésében a kezelés hatása általában összhangban volt a teljes populáció eredményével. Az egyetlen alcsoport, ahol a pCR pontbecslés magasabb a kontrollkarban, az ECOG-PS-1 státusz, azonban ebben az alcsoportban szereplő alanyok korlátozott száma nem teszi lehetővé a végleges következtetések levonását. Az EFS esetében a HR becslések az összes elemzett alcsoportban <1 volt, bár néhány alcsoportban a 95%-os konfidencia intervallum értéke meghaladta az 1-es értéket: T3/4, III. stádium, életkor ≥ 65 év, hispanik etnikum, ECOG-PS1, bazális laktát dehidrogenáz (LDH) $>$ a normális szint felső határa (ULN).

A biztonságosság tekintetében a bármely okból történő súlyos nemkívánatos események 43,6%-ban fordultak elő a pembrolizumab+kemoterápia kezelési karon, és 28,5%-ban a placebo+kemoterápiás karon. A pembrolizumab+kemoterápia karon gyakrabban előforduló nemkívánatos események (karok közötti előfordulási különbség $\geq 5\%$) a placebohoz képest a következők voltak: hasmenés, bőrkiütés, pyrexia, csökkent étvágy, hypothyreosis és hypokalaemia, összhangban a pembrolizumab ismert toxicitási profiljával. A vizsgálati szerhez köthető olyan nemkívánatos események, melyek a vizsgálatból való kilépéshez vezettek a betegek 27,7%-ban fordult elő a pembrolizumab+kemoterápia karon, és 14,1%-ban a placebo+kemoterápiás karon.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező bemutatott egy hálózatos meta-analízist (NMA), mely indirekt összehasonlításban a neoadjuváns pembrolizumab+paclitaxel+carboplatin → pembrolizumab+antraciklin+ciklofoszfamid kezelést hasonlították össze különböző kemoterápiás rezsimekkel szemben. Az NMA-ba 5 vizsgálatot vontak be (NeoSTOP, BrighTNess, Alliance, GeparSepto, KEYNOTE-522), melyeket pCR és EFS végpontban hasonlítottak össze.

- A neoadjuváns pembrolizumab+kemoterápia statisztikailag szignifikáns **pCR-t** mutatott a paclitaxel+carboplatin → antraciklin+ciklofoszfamid (pCR OR: XXX; 95% CrI: XXX) és a
- paclitaxel → antraciklin+ciklofoszfamid (pCR OR: XXX; 95% CrI: XXX) komparátor kezelésekkkel szemben.
- Azonban a docetaxel+carboplatin → antraciklin+ciklofoszfamid (pCR OR: XXX; 95% CrI: XXX) komparátorral szemben ez a különbség nem volt szignifikáns.
- A neoadjuváns pembrolizumab kombinációs terápia statisztikailag szignifikáns **EFS** különbséget mutatott a paclitaxel → antraciklin+ciklofoszfamid (EFS HR: XXX; 95% CrI: XXX) és a
- paclitaxel+carboplatin → antraciklin+ciklofoszfamid (EFS HR: XXX; 95% CrI: XXX) komparátor kezelésekkkel szemben.
- Azonban a docetaxel+carboplatin → antraciklin+ciklofoszfamid (EFS HR: XXX; 95% CrI: XXX) komparátorral szemben ez a különbség nem volt szignifikáns.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy esemény (haláleset / rekurrencia / progressziós esemény / új daganat) elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő **456,29 személy-hónap** / a minimálisan kezelni szükséges betegszám **35,79≈36 beteg** ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna (részletesen lásd **Error! Reference source not found.**).

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben a 4.1. fejezetben bemutatott pivotális vizsgálat és a 4.2 fejezetben bemutatott NMA elemzés adatait használta fel.

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 + kemoterápia alapesetben a szekvenciális paclitaxel és antraciklin + ciklofoszfamid (Pac→AC) terápiával kerül összevetésre neoadjuváns kezelésként, majd műtéti beavatkozást követően monoterápiában, adjuváns kezelésként adva, olyan lokálisan előrehaladott, vagy korai stádiumú, tripla negatív emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésében, akiknél nagy a betegség kiújulásának kockázata. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 30 éves időtávval számol, mely a betegkör átlagéletkorát (49 év) is figyelembe véve, még az élethosszig tartó időtávot is meghaladja.

2. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő összehasonlítások

Pembrolizumab + kemo vs.	Összehasonlítás típusa	Evidenciák típusa	Forrás
Paclitaxel + carboplatin → antraciklin + ciklofoszfamid	direkt összehasonlítás	kiegészítő elemzés (KN-522)	Schmid et al. 2022
Paclitaxel → antraciklin + ciklofoszfamid	indirekt összehasonlítás	fő összehasonlítás, NMA (BrighTNess)	Loibl et al. 2018
Docetaxel + carboplatin	indirekt összehasonlítás	kiegészítő elemzés, NMA (NeoSTOP)	Sharma et al. 2021

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, KEYNOTE-522 klinikai vizsgálat és indirekt összehasonlítások mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági és biztonságossági adatai a KEYNOTE-522 klinikai vizsgálatból és teljes hálózatos meta-analízisből (KEYNOTE-522, BrighTNess, NeoSTOP vizsgálatok), a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló klinikai vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak.

A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak, az egyes komparátor kemoterápiák megoszlási arányára vonatkozóan hazai szakértői véleményt vettek figyelembe.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pembrolizumab + kemoterápia terápia esetében többlet-egészségnyereséget (4,12 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a paclitaxel → AC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab + kemoterápia alapesetben számított ICER értéke (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke.

A pembrolizumab + kemoterápia terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az EFS (eseménymentes túlélés) állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségek.

A kiegészítő összehasonlítások esetében is a pembrolizumab + kemoterápia többlet-egészségnyereséget biztosít magasabb várható költségek mellett. Paclitaxel + carboplatin → AC komparátorral szemben, XXX Ft/QALY küszöbérték mellett nem költséghatékony (ICER= XXX Ft/QALY), az elvárt árcsökkenés mértéke listaár arányosan XXX%.

Docetaxel + carboplatin komparátorral szemben, XXX Ft/QALY küszöbértéknél költséghatékony (ICER= XXX Ft/QALY).

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy saját, retrospektív, epidemiológiai adatokkal támogatott elemzést alkalmaz, mely során hazai szakértői véleményt is figyelembe vettek. A betegszám elvi maximuma 196 fő neoadjuváns és 36 fő adjuváns kezelésben. A teljes kezelt betegszám a Keytruda esetében, figyelembe véve a 30%, 40%, 50%, 60%-os várható piaci részesedést, az 1., 2., 3., és 4. év végére 59, 78, 98, 118 fő neoadjuváns kezelésben és 11, 15, 18, 22 beteg adjuváns kezelésben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben csak a direkt gyógyszerköltségeket vették figyelembe. Az egyes komparátorok és megoszlási arányaik a BI modellben hazai szakértői véleményen alapulnak. A terápiás költségeket a rezsimek ciklusszáma alapján számolták ki, melynek forrása a KEYNOTE-522 vizsgálat és a szakértői vélemény. A ciklushosszok és az adagolási napok a Kemoterápiás kézikönyv alapján kerültek meghatározásra. Alapesetben a publikus árakat vették figyelembe, de vizsgálható a HBCs pontszám alapú elszámolás is.

3. táblázat: A pembrolizumab + kemoterápia és a komparátorok gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Hatóanyagok	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg
Keytruda 25 mg/ml 4 ml	pembrolizumab	XXX	XXX	XXX
Pazenir 5 mg/ml 20 ml	paclitaxel	XXX	XXX	XXX
Carboplatin Accord 10 mg/ml 45 ml*	carboplatin	-	XXX	XXX
Endoxan 1g*	ciklofoszfamid	-	XXX	XXX
Tolnexa 20 mg/ml 4/8ml	docetaxel	XXX	XXX	XXX
Doxorubicin Teva 2 mg/ml 10x10 mg/5ml	doxorubicin	XXX	XXX	XXX
Epirubicin Teva/Accord 2 mg/ml 1x25 ml	epirubicin	XXX	XXX	XXX
Capecitabine Accord 500 mg 120x	kapecitabin	XXX	XXX	XXX

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

* IQVIA adatbázisa alapján

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a pembrolizumab hatóanyag esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek eredményeképp a PUPHA-ban szereplő publikus listaártól eltérő ár állt elő (XXX Ft/mg).¹

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által listaáron számítva a pembrolizumab + kemoterápia bruttó költségvetési hatása XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft és XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Támogató döntés esetén a komparátorok költségeit és piaci átrendeződést is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft és XXX milliárd Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály fő limitációként kiemeli, hogy a KEYNOTE-522 klinikai vizsgálatban a kemény végpontok eredményeinek kiforratlansága bizonytalanságot eredményez, mivel az OS és az EFS mediánját nem lehetett megbecsülni a negyedik időközi elemzésnél sem.

A beadvány másik fő limitációja a kérelmezett készítmény biztonságosságával kapcsolatban felmerült kétségek. A pembrolizumab esetében nagyobb arányban fordultak elő nem súlyos és súlyos (3-5. fokozatú) AE-k, SAE-k, és olyan AE-k, melyek a vizsgálati gyógyszerek abbahagyásához, vagy halálhoz vezettek, mint a placebo karon. Ez különösen a neoadjuváns kezelésben volt nyilvánvaló, mely még inkább rávilágít a kombinált terápia fokozott

toxicitására. Az előbbieket mellett az immunrendszerrel kapcsolatos AE-k (AEOSI) is konzisztensen magasabbak arányban fordultak elő a pembrolizumab esetében.

További limitációnak tekinthető, hogy a Kérelmező által bemutatott NMA elemzésben a KEYNOTE-522 klinikai vizsgálatban négyszeresen vakosított elrendezést alkalmaztak, míg a többi vizsgálatban nyílt elrendezést. Emellett a vizsgálatokban a pCR és az EFS definíciója variábilis volt, melyek az NMA-ba beválogatott vizsgálatok heterogenitását növelik és a konklúziójának torzítását okozhatják.

A bemutatott indirekt összehasonlításban a kérelmezett neoadjuváns+adjuváns kezelést hasonlították össze tisztán neoadjuváns kezelési sémákkal. Ennek hatása a pCR-re, melyet a műtét időpontjában mérnek feltételezhetően nem jelentős, azonban az EFS-t és az OS-t befolyásolhatják a komparátorokkal való neoadjuváns kezelést + műtétet esetlegesen követő adjuváns kezelések is, melyekről nem rendelkezünk információval. Kérdéses, hogy a hazai terápiás gyakorlatot milyen mértékben reprezentálja helyesen az adjuváns kezelés hiánya a komparátor karon.

A betegszám becslése során a Kérelmező számol adjuváns kezelésben részesített betegekkel is, akik száma lényegesen alacsonyabb, mint a neoadjuváns kezelésben részesített betegeké. A Kérelmezett neoadjuváns+műtét+adjuváns kezelés nem elemeire választható, hatásosságáról, biztonságosságáról és költséghatékonyságáról csak szekvenciális kezelés formájában rendelkezünk adatokkal.

Továbbá a TéF számára kérdéses a műtéti kezelések hatásfokából eredő bizonytalanság, illetve további kérdéseket vet fel, hogy amennyiben a betegek progrediálnak kapni fognak-e további PD-1/PD-L1 gátló kezelést. A TéF megjegyzi, hogy a pembrolizumab metasztatikus tripla negatív emlőrák indikációban történő támogatási vételi eljárás folyamatban van (OGYÉI ikt. szám: OGYÉI/35113-1/2022).

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy TNBC-ben szenvedő betegek beválogatásával, nagy betegszámon az összes komparátorral szembeni direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó hatásossági és biztonságossági eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. Ezért az egészség-gazdaságtani elemzésben, a pembrolizumab + kemoterápia vs. paclitaxel → antraciklin + ciklofoszfamid, illetve a docetaxel + carboplatin komparátorokkal szembeni összehasonlítása során hálózatos meta-analízisből származó eredményeket is fel kellett használniuk. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, mely a számszerűsített egészségnyereséget jelentős bizonytalansággal terheli az indirekt összehasonlításokban.

Az egészség-gazdaságtani elemzés releváns végpontjain nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az NMA-ban összehasonlításra kerülő eljárások hatásossági eredményei között. A hatásosságban mutatkozó ekvivalencia igazolására irányuló klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem kellően megalapozott.

A modell nem veszi figyelembe a követő terápiák alkalmazásának életminőségre gyakorolt hatását. Azt feltételezték, hogy a későbbi kezelések csak a költségeket befolyásolják, de a szubszekvens terápiában részesülők hasznossági értéke eltérő lehet azoktól, akik nem részesültek utólagos kezelésben, különösen azért, mert a két karon különböző követő terápiákat alkalmaztak. Továbbá nem vették figyelembe, hogy a későbbi kezeléseknak milyen hatása lehet a teljes túlélésre. A limitáció hatása *nem számszerűsíthető*.

Továbbá a modellben a releváns klinikai vizsgálatokban résztvevők legalább 5%-át érintő, 3+ fokozatú mellékhatások szerepeltek, ami alul becsülheti a ritka nemkívánatos események hatását. Ezen kívül azt feltételezték, hogy minden AE csak egyszer fordulhat elő a 30 éves időtávon, melyek egyszeri költségként jelennek meg a modell első ciklusában. Így a nemkívánatos eseményeknek az ICER-re gyakorolt hatása bizonytalan. A limitáció nem számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a KEYNOTE-522 klinikai vizsgálatban (2021. március 23.-i adatvágás) megfigyelt medián követési idő 39,1 hónap, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 30 év. Így a rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az időtávra vonatkozóan kiegészítő számításokat végeztünk (lásd 8. táblázat).

8. Nemzetközi kitekintés

A **CADTH** 2022.10.05-én frissített összegzésében azt ajánlja, hogy a pembrolizumab a nagy kockázatú, korai stádiumú, tripla negatív stádiumú felnőtt betegek kezelésére vonatkozó befogadást az emlőrák (TNBC) kemoterápiával kombinált neoadjuváns kezelésként, majd pedig a műtétet követő adjuváns kezelésként monoterápiaként csak a meghatározott feltételek teljesülése esetén folytatható. (lásd részletesen 6.fejezet)

Az **IQWiG** a 2022.09.29.-én publikált értékelés eredményeképpen kijelentik, hogy hozzáadott előnyt nem állapítottak meg a kérelmezett indikációban.

Az **SMC** irodánál jelenleg folyamatban van a pembrolizumab értékelés, a kérelmezett indikációban.

A **NCPE** irodához nem érkezett még beadvány, de egy beadás előtti konzultáció megtörtént a kérelmezővel, 2022.08.30.-án.

A francia **HAS** a 2022. november 25-én kelt állásfoglalásában megerősítette a korábbi, 2022. márciusi vélelményét, miszerint a - formális értékelése elkészítését megelőzően is - javasolja a pembrolizumab alkalmazását a tripla negatív emlődaganat neoadjuváns kezelésében. A hatóság kiemelte, hogy a kezelés újszerű hatásmechanizmusa mellett kiemelkedő népegészségügyi szükségletet azonosított, mivel a kórkép kezelésére nem áll rendelkezésre célzott terápia, a betegség gyors progressziójú és súlyos lefolyású. Utalt továbbá arra, hogy jelen kezelés hozzáadott értékét ugyanezen kórkép metasztatikus fázisában ASMR III. értékkel jellemezte.

A **NICE** 2022.03.08.-án közzétett egy draft útmutatót, melyben nem javasolják a pembrolizumabot és a kemoterápiát metasztatikus tripla negatív emlőrák kezelésére. Megjegyzik, hogy az evidenciák alapján a pembrolizumab plusz kemoterápia hatékonyabb, mint a paclitaxel vagy a nab-paclitaxel önmagában, bár a hosszú távú előny bizonytalan. Emellett a költséghatékonysági becslések magasabbak, mint amit a NICE általában az NHS-források tekintetében elfogadhatónak tart.

9. Konklúzió

4. táblázat. A klinikai többletelőny jellemzése a választott komparátorokkal szemben

	pac+carb → ant+cik	pac → ant+cik	doc+carb → ant+cik
Klinikai többletelőny megléte, mértéke	megléte igazolható, mértéke nagymértékű (ESMO MCBS: A)	megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható	megléte nem igazolható (EFS HR 95%CI >1,00)
Végpont	EFS, klinikailag releváns		
Evidencia szint	magas	közepes (indirekt összehasonlítás)	
Torzítási kockázat	alacsony	NÉ	NÉ
Eggagd elemzés típusa	megalapozott	megalapozott	nem megalapozott

Forrás: TÉF szerkesztés. NÉ: nem értelmezhető

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab + kemoterápia alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az összes vizsgált komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető a paclitaxel + carboplatin → antraciklin + ciklofoszfamid és a paclitaxel → antraciklin + ciklofoszfamid (fő összehasonlítás) komparátorokkal szemben. Azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak a docetaxel + carboplatin komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a paclitaxel → AC és a docetaxel + carboplatin komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony.

Paclitaxel + carboplatin → AC komparátorral szemben nem költséghatékony, a kérelmezői alapeset alapján, hazai körülmények között XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a pembrolizumab + kemoterápia költséghatékonyságának igazolásához. A pembrolizumab + kemoterápia kezelés társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- hosszútávú klinikai hatásossági és biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre, a pivotális vizsgálatban az EFS és OS mediánját még nem érték el egyik karon sem;
- a komparátor kar esetleges adjuváns kezelése az EFS-t, a követő terápiák hatása a teljes túlélést bizonytalansággal terhelhetik;
- a követő terápiás szekvenciák nem kiforrottak (PD-L1 gátlók progresszió esetén?);
- a hatásosságra vonatkozó klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa bizonyos komparátorok esetében nem megfelelő.