

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

Jelen kérelem egy **korábbi kérelem ismételt benyújtása** (korábbi eljárás megindításának napja: 2023. 08. 16.; iktatási szám: AT011/358/2023). A frissített kérelem az azóta publikált evidenciákat, illetve a korábbi eljárás során felmerülő észrevételek válaszait tartalmazza.

A kérelem a **Keytruda 25mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén, speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás alá eső támogatását kéri** a következő **új, létesítésre javasolt indikációs ponton**:

„A bevacizumabbal vagy anélkül adott, kemoterápiával kombinált KEYTRUDA olyan perzisztens, kiújuló vagy metasztatizáló cervix carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et.”

A készítmény hatóanyaga, az L01FF02 ATC-kódú pembrolizumab, mely **jelenleg tételes elszámolás szerint támogatott** az alábbi indikációkban: 7/b15: relabáló/refrakter krónikus Hodgkin-limfóma másod- és többedvonalas kezelése; 8/a7: nem kissejtes-tüdőrák (NSCLC) a finanszírozási eljárásrendben meghatározottak szerint; 8/a11: EGFR és ALK negatív NSCLC első vonalas kezelése; 14: előrehaladott melanóma; 14/a: melanóma adjuváns kezelése.

A Keytruda 25mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

Cervix carcinoma:

A bevacizumabbal vagy a nélkül adott, kemoterápiával kombinált KEYTRUDA olyan perzisztens, kiújuló vagy metasztatizáló cervix carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et.

A kérelem PICO struktúráját az

1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Metasztatikus, kiújuló vagy perzisztens cervix carcinomával diagnosztizált felnőtt betegek első szisztémás kezelése , akiknél a daganat PD-L1 expressziójának mértéke CPS ≥ 1	Pembrolizumab: 200 mg Q3W + SoC (=Ciszplatin/karboplatin + paclitaxel $\pm$ bevacizumab) legfeljebb 24 hónapon keresztül	Ciszplatin/karboplatin + paclitaxel $\pm$ bevacizumab& Egyéb, támogatott kemoterápiák (pl. ciszplatin/karboplatin és 5-FU alapú kezelések)	Teljes túlélés, progressziómentes túlélés, terápiás válasz
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Keynote 826-os vizsgálat betegei (a kérelmezett indikációban a CPS ≥ 1 alcsoport releváns)		Ciszplatin/karboplatin + paclitaxel $\pm$ bevacizumab&	Elsődleges: PFS, OS Másodlagos: OR, DOR, PFS-12, PFS, Biztonság, HRQoL
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	orvosszakmai bizonyítékokkal megegyezik		Ciszplatin/karboplatin + paclitaxel $\pm$ bevacizumab&	(PFS, TTP és PPS alapján történő kalkuláció) ICER

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján *a kemoterápiákat legfeljebb 6 hónapon keresztül kaphatták a vizsgálat betegei, a bevacizumabra nem volt ilyen megkötés. [†]3 hetente paclitaxel: 175 mg/m²; ciszplatin 50 mg/m²; bevacizumab 15 mg/ttkg; karboplatin AUC 5 mg/ml/perc. CPS: combined positive score

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett terápia alkalmazását a nemzetközi irányelvek is erős ajánlással nevesítik (NCCN, ASCO, ESGO).

Az ESMO 2017-es cervix karcinómára vonatkozó ajánlása még nem tartalmazza a pembrolizumab kezelést, I, A ajánlással a ciszplatin+paclitaxel±bevacizumab kezelést javasolják első szisztémás kezelésként. A ciszplatin mellett paclitaxel helyett topotecan is adható.

Az NCCN 2025-ös friss ajánlása a PD-L1-et expresszáló betegek számára *preferált rezsimként* ciszplatin vagy carboplatin kombinációban, valamint a kérelmezett pembrolizumab + ciszplatin/carboplatin + paclitaxel $\pm$ bevacizumab kombinációs kezelésként javasolja *első vonalban (category 1)*. PD-L1-et nem expresszáló betegek számára platina alapú kemoterápia, topotecan, bevacizumab kombinációs kezelések adhatók.

Az ASCO 2022-es frissített ajánlása szintén magas szintű evidenciára alapozva, erős fokozattal ajánlja.

A European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), a European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) és az European Society of Pathology (ESP) közös 2023-as ajánlása I, A *fokozaton* javasolja a pembrolizumab alapú kemoterápiát első szisztémás kezelésként PL-1-et expresszáló betegek számára.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a kemoterápiák érhetők el HBCS finanszírozás terhére.

A jelenlegi terápiás gyakorlatokat figyelembe véve, a méhnyakrák – az igen korai stádiumú esetek kivételével – kombinált kezeléssel (műtét + sugárkezelés ± kemoterápia vagy sugárkezelés ± kemoterápia) gyógyítható a legeredményesebben. A helyileg kiterjedt és áttétes méhnyakrák ellátásában a szisztémás gyógyszeres kezelés nélkülözhetetlen része a sikeres terápiának. A standardnak minősülő kezelése (SoC) a paclitaxel + platina ± bevacizumab terápia. Ez a kombináció ugyan a nemzetközi irányelvek, illetve a hazai gyakorlat alapján is egyértelműen standardnak tekintett terápia, azonban Magyarországon a vizsgált indikációban nem finanszírozott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a ciszplatin/karboplatin + paclitaxel ± bevacizumab kombinációs kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választását frissített kérelmében is megerősíti és indokolja, illetve hivatkozik a 2023-as beadványához csatolt szakértői véleményre is.

Azonban a választott komparátor terápia rendszerszinten nem támogatott, az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- a bevacizumab méhnyakrákban nem támogatott;
- a platina+paclitaxel alapú kezelések szintén nem támogatottak méhnyakrákban, a paclitaxel indikáción túli alkalmazás.

Az OGYÉI off-label listája alapján évente nagyságrendileg 50-60 fő részesül paclitaxel alapú kezelésben, azonban a lista vonalosság alapján nem tesz különbséget, és nem zárható ki, hogy nem minden beteg szerepel rajta.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A relatív hatásossági adatok a pivotális a Keynote-826-os vizsgálatból származnak.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A pivotális KEYNOTE-826 vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amelybe 617, perzisztens, kiújuló vagy első vonalbeli, metasztatizáló cervix carcinomában szenvedő beteget vontak be, akiket a radioszenzitizáló ágensként történő egyidejű alkalmazás kivételével korábban nem kezeltek kemoterápiával. A betegeket a tumor PD-L1-et expresszáló státuszától függetlenül vonták be a vizsgálatba. A randomizáció stratifikálása a metasztatikus státusz, a vizsgálatnak a bevacizumab alkalmazására vonatkozó döntése, és a PD-L1 státusz (CPS <1 vs. CPS 1 – <10 vs. CPS ≥ 10) alapján történt.

A betegeket (1:1 arányban) az alábbi két kezelési csoport egyikébe randomizálták:

- 200 mg pembrolizumab + kemoterápia bevacizumabbal vagy anélkül
- placebo + kemoterápia bevacizumabbal vagy anélkül

A vizsgáló 4 kemoterápiás rezsimből választhatott, még a randomizációt megelőzően (palcitaxel + ciszplatin vagy palcitaxel + karboplatin mindkettőhöz opcionálisan adható volt bevacizumab).

A pembrolizumabbal történő kezelést progresszióig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták (35 ciklus). A kemoterápiákból 6 ciklus volt adható, a bevacizumabnál nem volt megkötés.

A 617 bevont betegből 548-nál (89%) a daganat CPS ≥ 1 mellett expresszált PD-L1-et. Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (overall survival – teljes túlélés) és a PFS (progression free survival – progressziómentes túlélés) volt, a másodlagos hatásossági végpontok az objektív válaszarány (ORR, objective response rate) és a válasz időtartama voltak.

Megjelent publikáció formájában már elérhetők a vizsgálat végső OS analízisének eredményei is: a 39,1 hónapos medián követési idő mellett, a medián OS 28,6 hónap [95%CI: 22,1; 38,0] vs. 16,5 hónap [14,5; 20,0], OS HR: 0,60 [95%CI: 0,49; 0,74], nominális $p < 0,0001$. A 24 hónapos OS arány 53,5% vs. 39,4%. A PFS 10,5 [95%CI: 9,7; 12,3] vs. 8,2 [95%CI: 6,3; 8,5] hónap volt, PFS HR: 0,58 [95%CI: 0,47; 0,71], $p < 0,0001$. 24 hónapos PFS arány 33% vs. 14%. Az ORR a 2022. októberi adatzárás alapján 68,5% vs. 50,9%, ebből CR 25,6% vs. 14,5%. A válasz medián időtartama 19,2 hónap vs. 10,4 hónap.

Súlyos nemkívánatos esemény 49,8% vs. 42,4%-ban fordult elő. A kezelés megszakítása 15,0% vs. 8,1%. Halálos nemkívánatos esemény 4,6% vs. 4,5%-ban fordult elő. A súlyos nemkívánatos események közül a pembrolizumab esetében gyakoribb volt a lázas neutropénia (6,8% vs. 4,2%) és az anémia (4,6% vs. 3,9%). A kombinációs kezelés esetében gyakoribb volt a bármely fokozatú anémia, a hasmenés, a neutropénia, a hipo- és hipertireózis, a csökkent vérlemezke és fehérvérsejt-szám, a bőrkiütés, a májenzimek emelkedése.

A gyakoribb nemkívánatos események ellenére a betegek életminősége megtartott volt vagy javult.

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 $\pm$ bevacizumab terápia alapesetben a ciszplatin/carboplatin + paclitaxel $\pm$ bevacizumab terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 13 éves időtávval számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, KN826 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a perzisztens, rekurrens vagy metasztatikus cervix karcinómában szenvedő felnőtt betegek csoportjára.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a pembrolizumab és standard terápiát összevető KN826 vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pembrolizumab+SoC terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,54 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 13 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab terápia alapesetben számított ICER-e magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke.

A pembrolizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig a pembrolizumab gyógyszerköltségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX %

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal és szakértői becsléssel támogatott saját adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a pembrolizumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 110, 120,130 és 130 főre tehető.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a pembrolizumab közbeszerzési árakon számított kiszámlázási bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklus költsége XXX Ft/3 hét. A KN826 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő (13 ciklus/9 hónap) alapján számított adagolás mellett a pembrolizumab kezelés várható többletköltsége betegenként az első évben XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a pembrolizumab+SoC terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A SoC komparátor kezelések költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX - XXX - XXX - XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a választott standard komparátor kezelés rutinszerű finanszírozásban nem részesül, a bevacizumab és a platina+paclitaxel alapú kezelések nem támogatottak méhnyakrákban, a paclitaxel indikáción túli alkalmazás.

A készítmény forgalomba hozatali engedélye a Keynote-826-os vizsgálatban használttól eltérő kemoterápiák alkalmazását sem zárja ki (pl. topotekán alapú kezelés).

A vizsgálatban a kezelés 35 ciklus (2 év) után leállításra került, ennek átvezetése befogadás esetén a hazai terápiás algoritmusba javasolható.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a komparátorként választott kemoterápiák nem támogatott kezelések a kérelmezett indikációban, emiatt a komparátor kemoterápiák költséghatékonyasága nem bizonyított, így velük szemben a pembrolizumab hazai körülmények közötti költséghatékonyasága nem megítélhető.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy alapesetben az egészségnyereség számszerűsítése során a Kérelmező a halálig eltelt idő megközelítést választotta, melynek legfőbb korlátja, hogy a betegek hasznossága a teljes túlélés függvénye, ugyanakkor a KN826 klinikai vizsgálat alapján a medián OS 28,6 hónap [95%CI: 22,1; 38,0] vs. 16,5 hónap [14,5; 20,0], OS HR: 0,60 [95%CI: 0,49; 0,74], nominális $p < 0,0001$, továbbá a választott túlélési típusú megközelítés inkonzisztenciát mutat az alapesetben választott modellstruktúrával (állapot-átmenet modell). A modell típusában és az egészségnyereség becslési módszertanában mutakozó konzisztencia érdekében a semi-Markov állapot-átmenet modellstruktúra esetén a progresszió státusz szerinti megközelítés választása javasolt. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a modell típusának és az egészségnyereség becslési módszertanának konzisztenciája egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős. A költséghatékonyaság igazolásához szükséges árcsökkenés mértéke XXX % a vizsgált szcenárió esetén.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja a Kérelmező azon feltételezése, hogy a Keytruda kezelés hatása tartósan fennmarad az erre vonatkozó klinikai evidenciák hiánya ellenére. A terápiás hatás fennmaradása miatt a Keytruda költséghatékonyasága az elemzésben bemutatott alapesetnél kedvezőtlenebb lehet a gyakorlatban. Az egészség-gazdaságtani modell felkészített ennek vizsgálatára, így a best-case szcenárió (tartós hatás fennmaradása) mellett a worst-case szcenárió is megvizsgálható annak érdekében, hogy realisabb képet kapjunk a terápiás hatás időtartama körüli bizonytalanságról. A modell a terápiás hatás elhalványulásának vizsgálata esetén alapbeállításként a terápia kezdetét követő 5-7 év közötti időszakot tekinti relevánsnak, mely figyelembe véve a KN826 vizsgálatban megfigyelt medián kezelésen töltött időt (9 hónap) evidenciák hiányában továbbra is optimista feltételezésnek tekinthető, de a

költséghatékonysági konklúzióra nézve jelentősnek mondható. A költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértéke XXX % a vizsgált szcenárió esetén.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező nem vette figyelembe 2023. november 8.-ai TÉB jegyzőkönyvet, amely alapján az akkori döntés az alábbi volt „A TÉB támogatja a készítmény befogadást, abban az esetben, ha 10 éves időtávon igazolja a készítmény nettó áron történő költséghatékonyságát, 2 éves stop szabály mellett, amennyiben a kérelmező vállalja a megjelölt várható betegszám túlfutás esetén a többletkiáramlás kompenzálását.”. A költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértéke XXX % a vizsgált szcenárió esetén.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a közbeszerzés keretén belül beszerzett gyógyszerek esetében publikus gyógyszerértékelés alapján bruttó nagykereskedelmi árral szükséges számolni és a közbeszerzés útján keletkezett bruttó közbeszerzési árat szcenárió elemzés keretein belül javasolt bemutatni. A költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértéke XXX % a vizsgált szcenárió esetén.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE 2023. december 13-án kiadott gyors értékelésében (TA939), a végső klinikai eredmények kapcsán megerősítette a korábbi értékelés konklúzióját: a 2 éves stop szabályt alkalmazva valamint a kereskedelmi megállapodástól függően javasolja a kért indikációban a pembrolizumabot.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint pembrolizumab+kemoterápia közepes mértékű, (ESMO MCBS: 4) klinikai többletelőnyt nyújt a placebó+kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető OS végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. Az OS végpont hároméves adatait értékelve a többletelőny nagymértékű (ESMO MCBS: A).

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza, az előrehaladott/metasztatikus méhnyakrák rossz prognózisú betegség, támogatott formában kemoterápiák érhetők el.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a standard kezelés komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a SoC komparátorral szemben a Keytruda a kérelmezett listaáron nem költséghatékonyság, tekintettel arra, hogy a komparátor terápia nem támogatott így a hazai körülmények közötti költséghatékonysága nem megítélhető. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX %-os árcsökkentés lehet szükséges a Keytruda költséghatékonyságának igazolásához. A Keytruda társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- a platina+paclitaxel±bevacizumab kezelés nem rutinszerűen finanszírozott, egyedi méltányossági és off-label engedély köteles, ennek okán a Keytruda költséghatékonysága hazai körülmények között az elemzésben bemutatott komparátorral szemben nem megítélhető.

A fenti limitációk miatt a Keytruda kezelés hazai körülmények közötti költséghatékonysága valószínűsíthető, de a rendelkezésre álló adatok alapján nem alátámasztott.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).