

Nyilvános összefoglaló

1.1 A 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 mismatch repair proficiens (pMMR) 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 releváns terápiás javallat:

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

A Kérelem a törzskönyvezett indikációnál szűkebb indikációra irányul.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

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

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

AUC: görbe alatti terület; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés; pMMR: mismatch repair proficiens; TTDC: a kezelés megszakításáig vagy befejezéséig eltelt idő

1.2 Előzmények

A Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-Értékelő Főosztálynak (TÉF). A kérelemmel kapcsolatos alapvető információkat a 2. táblázat tartalmazza.

A korábbi kérelem mind a mismatch repair deficiens (dMMR), mind a mismatch repair proficiens (pMMR) alpopulációkra irányult, értékelésünkben a jelen Kérelem szempontjából releváns pMMR alpopulációra vonatkozó előzményeket és eredményeket mutatjuk be.

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 legutóbbi támogatási kérelemhez benyújtott modell és az egészség-gazdaságtani elemzés nem volt kellően megalapozott, így bemutatásától eltekintünk.

A korábbi támogatási kérelemben szereplő kérelmezői becslés alapján a támogató döntést követő 4 évben rendre 139, 139, 139 és 139 fő kezelése mellett támogatott áron, 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. A Kérelmező nem határozta meg a becsült betegszám al csoportok (dMMR és pMMR) szerinti megoszlását.

2. táblázat: Keytruda készítmény előrehaladott endometrium karcinóma indikációra vonatkozó korábbi kérelme

NEAK reg. szám	Beérkezés ideje	Véleményezési határidő	Kérelmezett indikáció	TÉB ülés időpontja	TÉB döntés
250618/1	2025.06.26.	2025.08.15.	„A KEYTRUDA karboplatinval és paklitaxellel kombinációban előrehaladott vagy kiújuló primer endometrium carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik alkalmasak a szisztémás kezelésre”	2025.09.03.	„A TÉB a kérelem újratárgyalása mellett döntött.” „A Bizottság olyan elemzés benyújtását tartja szükségesnek, melyben a két alcsoport külön-külön kerül modellezésre, és a költséghatékonyság 15 éves időtávon kerül bizonyításra.”
				2025.11.04.	„A dMMR betegkörben a TÉB a fentiekben részletezett feltételekkel támogatja a gyógyszer új indikációjának társadalombiztosítási támogatásba történő befogadását. A pMMR betegkörben jelenleg nem támogatja a TÉB a befogadást.”

Forrás: Saját szerkesztés

A jelenlegi beadvány a korábbi, 250618/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest az alábbi változtatásokat tartalmazza:

- szűkítette az indikációs kört a pMMR alpopulációra
- az egészség-gazdaságtani elemzés a korábbi értékelésben azonosított limitációk figyelembevételével készült
- a betegszám becslés módosult

- frissült a költségvetési hatás becslés.

A TEF 2025.08.15-én kelt legutóbbi értékelése óta a kérelmezett terápiás területet érintő alábbi változások történtek:

- frissült az NCCN irányelve
- megjelent a brit NICE iroda értékelése

Az NCCN 2.2026-os irányelvében már szerepel a durvalumab/karboplatin/paklitaxel + durvalumab/olaparib kezelés a pMMR, III-IV stádiumú endometrium karcinóma terápiás lehetőségei között, egyéb javasolt terápiaként, rekurrens betegség esetén pedig bizonyos körülmények között hasznos terápiaként említve, Category 2B ajánlási szinttel. A pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel és a dostarlimab + karboplatin + paklitaxel terápiák továbbra is a preferált kezelések között szerepelnek, Category 1 ajánlási szinttel, MMR státusztól függetlenül.

1. ábra: Endometrium karcinóma terápiája során alkalmazható szisztémás kezelések az NCCN irányelve alapján

SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA^a

Primary or Adjuvant Therapy (Stage I-IV)	
Chemoradiation Therapy	Systemic Therapy^c
Preferred • Cisplatin plus RT followed by Carboplatin/Paclitaxel ^{1,2}	Preferred • Carboplatin/Paclitaxel + Pembrolizumab (for stage III-IV tumors, except for carcinosarcoma) (category 1) ^{b,d,e,3,4} • Carboplatin/Paclitaxel + Dostarlimab-gxly (for stage III-IV tumors) (category 1) ^{d,f,5} • Carboplatin/Paclitaxel + Durvalumab (for stage III-IV dMMR tumors only) (category 1) ^{d,g,6} • Carboplatin/Paclitaxel + Trastuzumab (for stage III-IV HER2-positive uterine serous carcinoma or carcinosarcoma) ^{d,h,7} • Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab (for stage III-IV tumors) ^{d,8,9} • Carboplatin/Paclitaxel ¹⁰ Other Recommended • Carboplatin/Paclitaxel/Durvalumab + Durvalumab/Olaparib (for stage III-IV pMMR tumors) (category 2B) ^{d,11}

Forrás: NCCN

2. ábra: Rekurrens endometrium karcinóma terápiája során alkalmazható szisztémás kezelések az NCCN irányelve alapján

SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA^a

RECURRENT DISEASE ^{i,j}
First-Line Therapy for Recurrent Disease^{c,k}
Preferred
<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/Paclitaxel + Pembrolizumab (except for carcinosarcoma) (category 1)^{d,e,l,3} • Carboplatin/Paclitaxel + Dostarlimab-gxly (category 1)^{d,l,5} • Carboplatin/Paclitaxel + Durvalumab (for dMMR only) (category 1)^{d,l,6} • Carboplatin/Paclitaxel + Trastuzumab (for HER2-positive uterine serous carcinoma or carcinosarcoma)^{d,h,7} • Carboplatin/Paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)^{m,10}
Other Recommended
<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/Docetaxelⁿ • Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab^{d,8,9}
Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • MMR-proficient (pMMR) tumors <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin/Paclitaxel/Durvalumab + Durvalumab/Olaparib (category 2B)^{d,11} • Biomarker-directed therapy: after prior platinum-based therapy including neoadjuvant and adjuvant <ul style="list-style-type: none"> ▶ pMMR tumors <ul style="list-style-type: none"> ◊ Lenvatinib + Pembrolizumab (category 1)^{e,12,13} ▶ TMB-high (TMB-H) tumors^o <ul style="list-style-type: none"> ◊ Pembrolizumab^{e,14} ▶ MSI-H/dMMR tumors^p <ul style="list-style-type: none"> ◊ Pembrolizumab^{e,15} ◊ Dostarlimab-gxly¹⁶

Forrás: NCCN

1.3 A kérelemben szereplő gyógyszer orvosszakmai értékelésének összefoglalása

1.3.1 A kérelmezett terápiára vonatkozó legfrissebb irányelvi ajánlások bemutatása

1.3.2 Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hatékonysági elemzésében a paklitaxel + karboplatin kezelés a komparátor terápia.

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

1.3.3 Relatív hatásosság

Az előrehaladott vagy kiújuló primer endometrium carcinoma első vonalbeli kezeléseként 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 vizsgáló által meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) volt, a kulcsfontosságú másodlagos végpontok között szerepelt a biztonságosság, a teljes túlélés (OS) és az életminőség.

Eredmények a pMMR kohorszra vonatkozóan: Az első adatvágáskor medián követés időtartama 7,9 hónap volt a pMMR csoportban. A medián PFS 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 volt. Az az adatvágáskor az OS adatok még éretlenek voltak, 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). **Ad hoc analízis** során a medián

követési idő a pMMR kohorszban 20,8 hónap volt, ekkor 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). Az ORR 72,3% vs. 59,0%-nak bizonyult. Biztonságosság: A grade 3 vagy magasabb fokozatú nemkívánatos események incidenciája a pMMR kohorszban 55,1% vs. 45,3% volt.

1.4 A kérelmezett gyógyszer egészség-gazdaságtani értékelése

1.4.1 Jelen kérelem egészség-gazdaságtani értékelése

A Kérelem egészség-gazdaságtani szempontból a korábbi beadványhoz képest az alábbi módosításokat tartalmazza:

- a pMMR populációra vonatkozóan készült az elemzés
- módosított termelői ár
- kemoterápiák költségeinek HBCS szerint történő elszámolása
- követő terápiák arányának módosítása a TEF alternatív alapeseti beállításban szereplőknek megfelelően.

1.4.1.1 Költséghatékonyság

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a pembrolizumab + paklitaxel + karboplatin jelentős többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott paklitaxel + karboplatin terápiához képest. Az alapeseti elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 15 éves időtávon az elemzés feltételezése mentén releváns küszöbérték felett van.

Az érvényes hazai egészség-gazdaságtani irányelv a költséghatékonysági küszöbértéket a nem ritka betegségek kezelésére szánt gyógyszerek esetén a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) értéke mentén definiálja. Jelen esetben a TEM értéke 0,33 és 1,5 közé esik, így az irányadó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP 2-szerese. A releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkenés mértéke legalább XXX %.

A többlet-egészségnyereség forrása a PFS állapotban eltöltött idő, míg a többletköltségek forrása a pembrolizumab költségei.

1.4.1.2 Költségvetési hatás

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Keytruda terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 77, 109, 133 és 133 főre tehető a vizsgált pMMR populációban.

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Keytruda terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1-4. években összesen.

1.5 A benyújtott elemzés limitációi

1.5.1 Orvosszakmai limitációk

A KEYNOTE-868 vizsgálat OS adatai még éretlenek, a legutóbbi érettségi szint mellett (46,7% a pMMR kohorszban) a pembrolizumab nyújtotta OS előny nem szignifikáns. A vizsgálat befejezésének várható ideje 2026. szeptember.

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

A kérelmezett indikációban a durvalumab + karboplatin + paklitaxel, majd durvalumab + olaparib fenntartó kezelés támogatásba fogadási kérelmének elbírálása folyamatban van (Imfinzi, AT011/23/2026).

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

1.5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-Értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket.

1.6 Nemzetközi kitekintés

Az IQWiG (2025.02.11.) megfelelő komparátor terápiának 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
- karboplatinnal és paklitaxellel kombinációban, majd monoterápiaként folytatva
- endometrium karcinóba kezelésében jártas klinikus elrendelésével
- KEYNOTE-868 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumainak megfelelően
- árcsökkenés (~10%).

Az NCPE (2025.01.10.) rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta, ami jelenleg folyamatban van.

A kérelem legutóbbi benyújtása óta megjelent értékelések:

A NICE (2025.08.27.) 2 éves STOP szabály mellett (vagy progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig) javasolja a készítmény alkalmazását, ami költséghatékonyak bizonyult mind a dMMR mind a pMMR csoportokban.

1.7 Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei nem egyeznek meg a 250618/1 NEAK regisztrációs számú 2025-ös beadvánnyal és mellékleteivel.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint a pMMR populációban pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel kezelés közepes mértékű klinikai többletelőnyt nyújt a karboplatin + paklitaxel komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a karboplatin + paklitaxel komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

Technológia-Értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 442

E-mail: teiaadmin@nngyk.gov.hu

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

elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a karboplatin + paklitaxel komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a pembrolizumab költséghatékonyságának igazolásához. A Keytruda társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.