



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

Nyilvános összefoglaló

1. A kérelem tárgya

Az **Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék **tételes** támogatására irányul 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 javallott, akiknél nagy a betegség kiújulásának kockázata.”

A készítmény hatóanyaga, az L01FF02 (korábban L01XC18) ATC-kódú **pembrolizumab**, mely jelenleg támogatott 7/b15. tételes pont szerint klasszikus Hodgkin-lymphoma, 8/a7. és 8/a11. pontok szerint nem kissejtes tüdőrák, továbbá 14. és 14/a. pontok szerint melanoma indikációban.

Az Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x 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 készítmény alkalmazható 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, endometrium carcinoma (EC), cervix carcinoma, illetve gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinoma indikációkban.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	lokálisan előrehaladott, vagy korai stádiumú, tripla negatív emlőrákban szenvedő	Neoadjuváns terápia: 4 ciklus pembrolizumab 3 hetente + paklitaxel és karboplatin, majd 4 ciklus	1.Paklitaxel+karboplatin→ antraciklin+ciklofoszfamid 2.Paklitaxel→antraciklin+ciklofoszfamid 3.Docetaxel + karboplatin	EFS, OS, pCR arány, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	felnttek, akiknél nagy a betegség kiújulásának kockázata	pembrolizumab + doxorubicin–ciklofoszfamid vagy epirubicin–ciklofoszfamid Adjuváns terápia: 9 ciklus pembrolizumab	Paklitaxel+karboplatin→ antraciklin+ciklofoszfamid (KEYNOTE-522 vizsgálat) 1.Paklitaxel→antraciklin+ciklofoszfamid 2.Docetaxel + karboplatin (indirekt összevetés)	pCR arány, EFS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			Kérelemmel megegyezik	EFS, OS, biztonságosság, életminőség, QALY

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

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 (TEF). A kérelmekkel kapcsolatos alapvető információkat a 3. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: A legutóbbi Kérelem alapján készült TEF értékelésben 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
Egysz. elemzés típusa	megalapozott	megalapozott	nem megalapozott

Forrás: Saját szerkesztés

A legutóbbi támogatási kérelemhez készült egészség-gazdaságtani elemzés alapján a pembrolizumab + kemoterápia mérsékelt többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátor terápiákhoz képest, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

A Kérelmező által a legutóbbi támogatási kérelemhez készített egészség-gazdaságtani elemzés a pembrolizumab + kemoterápiás 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 korábbi támogatási kérelemben szereplő kérelmezői becslés alapján a támogató döntést követő 4 évben 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.

A Kérelmező által listaáron számítva a pembrolizumab + kemoterápia bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX 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 Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

3. táblázat: A Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x készítmény a kérelmezett indikációra vonatkozó korábbi kérelmei

NEAK reg. szám	Beérkezés ideje	Vél. határidő	Kérelmezett indikáció	TÉB ülés időpontja	TÉB döntés
20221011/1	2022.10.18.	2022.12.02.	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.	2022.12.07.	„A bizonytalansági tényezők miatt a TÉB nem támogatja a készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő befogadását.

Forrás: Saját szerkesztés

A jelenlegi beadvány a korábbi, 221011/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest az alábbi változtatásokat tartalmazza:

- bemutatásra került a KEYNOTE-522 vizsgálat 2023. októberi ESMO kongresszusán bemutatott 5 éves eseménymentes túlélés adatai



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

- bemutatásra kerültek a patológiai komplett remisszió, az eseménymentes és teljes túlélés összefüggését vizsgáló tanulmányok
- bemutatásra került a NICE, CADTH, HAS irodák értékelései
- frissítésre került az NCCN irányelve
- az elemzés időtávja 29 év
- a modellben a kemoterápia karon Weibull eloszlást választották a korábbi log-normál helyett, míg a pembrolizumab karon log-normál eloszlást a gamma helyett
- Kérelmező frissítette költséginputokat
- az új költség-hasznossági eredmények bemutatásra kerültek
- MSD retrospektív, epidemiológiai kutatása alapján változott a becsült betegszám

A Kérelem PICO struktúrája a korábbi, 221011/1 NEAK regisztrációs számú kérelemével megegyezik.

A KEYNOTE-522 vizsgálat eredményei 63,1 hónap medián követési idővel

EFS esemény a betegek 18,5% vs. 27,7%-ánál fordult elő a pembrolizumab és placebo csoportokban (HR: 0,63; 95%CI: 0,49-0,81). A 60 hónapos EFS ráta 81,3% vs. 72,3% volt, az EFS mediánját továbbra sem érték el. A leggyakoribb első EFS esemény a távoli rekurrencia volt, mely a betegek 9,2% vs. 14,1%-ánál fordult elő. 60 hónapnál a távoli betegség progresszió- vagy rekurrencia mentes túlélés 84,4% vs. 76,8% volt (HR: 0,64; 95%CI: 0,49-0,84). Az eredmények konzisztensek voltak a nyirokcsomó státusztól és a PD-L1 expressziótól függetlenül. Előre meghatározott, nem randomizált, feltáró analízis alapján az 5 éves EFS ráta 92,2% vs. 88,2% a pCR-t elérő csoportban, 62,6% vs. 52,3% a reziduális betegséggel rendelkezőknél. Az OS követése folyamatban van.

A Kérelem legutóbbi értékelése óta frissült az NCCN irányelve, továbbá megjelentek a NICE, CADTH, HAS irodák értékelései.

3. A kérelemben szereplő gyógyszer orvosszakmai értékelésének összefoglalása

3.1. A kérelmezett terápiára vonatkozó legfrissebb irányelvi ajánlások bemutatása

Az **ESMO** 2019-es, korai emlőrákra vonatkozó irányelve szerint tripla negatív emlőrákban (TNBC) szenvedő betegeknek kemoterápiát kell kapniuk, kivéve az alacsony kockázatú „speciális szövettani altípusokat”, mint pl. szekréciós vagy adenoid cisztás karcinómák vagy nagyon korai (T1aN0) daganatok [I, A]. A kemoterápiát 12-24 hétig kell alkalmazni (4-8 ciklus) [I, A]. A leggyakrabban alkalmazott kezelési rendek antraciklineket és/vagy taxánokat tartalmaznak, bár egyes betegeknél ciklofoszfamid/metotrexát/5-fluorouracil (CMF) továbbra is alkalmazható. A szekvenciális antraciklin/taxán alapú kezelés a standard kezelési rend a betegek többségénél [I, A]. A szívkomplikációk kockázatnak kitett betegeknél nem antraciklin kezelések alkalmazhatók [I, A]. Az antraciklin alapú kezelések nem tartalmazhatnak 5-FU-t (EC vagy az AC a standard) [I, A]. A lokálisan előrehaladott, potenciálisan műthető tumorok esetén a neoadjuváns terápia javasolt az adjuvánsal szemben [I,A], TNBC esetén a neoadjuváns megközelítést kell előnyben részesíteni, 2 cm-nél nagyobb tumoroknál [II,A].



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

Platina hozzáadása (általában karboplatin) a preoperatív kemoterápiához javítja a pCR arányt. Az irányelvben a pembrolizumab még nem szerepel.

Az NCCN 4.2023-as irányelvében a preferált preoperatív/adjuváns kezelési rendek között az alábbiak szerepelnek:

doxorubicin/ciklofoszfamid (dózis denz AC) → paklitaxel 2 hetente

doxorubicin/ciklofoszfamid (dózis denz AC) → paklitaxel hetente

docetaxel és ciklofoszfamid (TC)

olaparib csírvonalbeli BRCA1/2 mutáció esetén

nagy kockázatú TNBC esetén preoperatív pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel → preoperatív pembrolizumab + ciklofoszfamid + doxorubicin/epirubicin → adjuváns pembrolizumab

reziduális betegség esetén, a taxán-, alkilátor- és antraciklin-alapú kemoterápiával végzett preoperatív terápia után: kapecitabin javasolt.

1. ábra: preoperatív/adjuváns kezelési rendek az NCCN 4.2023-as irányelve alapján

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS^a

HER2-Negative ^b	
Preferred Regimens: <ul style="list-style-type: none">• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by paclitaxel every 2 weeks^c• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by weekly paclitaxel^c• TC (docetaxel and cyclophosphamide)• Olaparib, if germline BRCA1/2 mutations^{d,e}• High-risk^f TNBC: Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab• TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy:^g Capecitabine	
Useful in Certain Circumstances: <ul style="list-style-type: none">• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)• AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B)• CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)• AC followed by weekly paclitaxel^c• Capecitabine (maintenance therapy for TNBC after adjuvant chemotherapy)	Other Recommended Regimens: <ul style="list-style-type: none">• AC followed by docetaxel every 3 weeks^c• EC (epirubicin/cyclophosphamide)• TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)• Select patients with TNBC:^{g,1}<ul style="list-style-type: none">▶ Paclitaxel + carboplatin (various schedules)▶ Docetaxel + carboplatin^{g,1} (preoperative setting only)

Forrás: NCCN 4.2023

Az ASCO 2021-es irányelve szerint a neoadjuváns kemoterápia javasolt magas TNBC esetén, ha a reziduális betegség megállapítása további iránymutatást adna az adjuváns terápia megválasztásához (erős ajánlás), továbbá javasolható a műtét kiterjedésének csökkentésére (közepes erősségű ajánlás). TNBC-ben szenvedő betegeknek, akiknél klinikailag nyirokcsomó-pozitív és/vagy legalább T1c betegség áll fent, antraciklint és taxánt tartalmazó kezelési rendet kell ajánlani. cT1a vagy cT1bN0 TNBC-vel rendelkezőknek nem ajánlott rutinszerűen a neoadjuváns terápia. A karboplatin TNBC-ben növeli a patológiás teljes választ. Az irányelv megjelenésekor még nem volt kellő mennyiségű evidencia ahhoz, hogy az immun checkpoint inhibitorok rutinszerűen hozzáadhatók legyenek a neoadjuváns kemoterápiához korai stádiumú TNBC-ben szenvedő betegeknek. Az irányelv **2022-ben frissült**, a KEYNOTE-522 alapján T1cN1-2 vagy T2-4N0 (II. vagy III. stádium), korai stádiumú TBC-ben szenvedő betegeknek a pembrolizumab használatát javasolják neoadjuváns kemoterápiával kombinálva, majd adjuvánsan monoterápiában. Az adjuváns pembrolizumab adható egyidejűleg a sugárterápiával vagy annak befejezése után. Bizonytalanság áll fent az optimális adjuváns kezelést illetően, tekintve a kapecitabin előnyeire a TNBC-ben és az olaparib előnyeire csírvonalbeli BRCA



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

mutációkkal rendelkező betegeknél, ugyanis nem áll rendelkezésre adat a pembrolizumab együttes alkalmazásáról kapecitabinnal, illetve olaparibbal.

A 2008 és 2012 között érvényes, az emlő daganatainak ellátásáról szóló **Hazai irányelv** alapján non-invazív emlőrák (St. 0, Tis. N0 M0) esetén szisztémás kezelés nem szükséges. Korai invazív emlőrák (St. I–II.) esetén, nyirokcsomóáttét hiányában a szisztémás kezeléstől el lehet tekinteni, ha a daganat $\leq 0,5$ cm. 1,0 cm-nél nagyobb ductális vagy lobularis invazív primer tumornál az adjuváns szisztémás kezelés kötelező. Ez hormonreceptor negatív esetben egyértelműen kemoterápia. A 2005-ös St. Gallen-i konszenzuskonferencia a korai invazív emlőrákot a primer tumor mérete, a nodális státusz, a nukleáris (NG) és hisztológiai (HG) grade, a HER-2 receptor státusz, a peritumorális vasculáris invázió, valamint az életkor alapján három kockázati csoportba sorolta. Kis kockázat esetén, ha hormonkezelés nem adható, szisztémás kezelés nélkül obszerváció ajánlható. Közepes kockázat fennálltakor, ha a tumor endokrin rezisztens, kemoterápia (\pm immunterápia) szükséges. Nagy kockázat esetén kemoterápia feltétlen javasol. A kemoterápiában az antraciklin alapú kombinációkat részesítjük előnyben (AC/EC, FAC/FEC, CAF/CEF). Loko-regionálisan előrehaladott emlőrák (St. III.) esetén az elsődleges kezelés III. B stádiumban és a III. A stádium inoperábilis eseteiben mindenképpen a neoadjuváns (preoperatív) kemoterápia. A III. A stádium operábilis eseteiben is választható neoadjuváns kemoterápia elsődleges kezelésként, amennyiben primer terápiaként nem a műtét mellett döntünk. Neoadjuváns kemoterápiaként antraciklin alapú kombinációt célszerű választani (FAC/FEC, CAF/CEF), a kockázat mértékétől függően akár dózis denz vagy szekvenciális változatban. Ha a neoadjuváns kemoterápia segítségével az eredetileg inoperábilis tumor műthetővé vált, vagy a műthető tumort az eredetileg lehetségesnél kisebb radikálissal el lehetett távolítani, a kezelést a műtét után feltétlenül adjuváns szisztémás terápiával kell folytatni. Adjuváns kemoterápiaként általában a műtét előtt sikeresen alkalmazott kombinációkat: antraciklin-taxán érdemes adni.

3.2. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az alábbi neoadjuváns kezelési rendek a komparátor terápiák:

Paklitaxel+karboplatin \rightarrow antraciklin+ciklofoszfamid

Paklitaxel \rightarrow antraciklin+ ciklofoszfamid

Docetaxel + karboplatin

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

A terápiás területen új, az elemzés PICO-jában releváns komparátor nem került azonosításra.

3.3. Relatív hatásosság

A Paklitaxel+karboplatin \rightarrow antraciklin+ciklofoszfamid komparátorral szemben a relatív hatásosságra vonatkozó adatok a **KEYNOTE-522** vizsgálatból származnak, mely egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, fázis III vizsgálat, korábban nem kezelt, lokálisan



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

előrehaladott tripla negatív emlőrákban szenvedő betegek körében (n=1174). Neoadjuváns fázis: 3 hetente vagy hetente karboplatin + hetente paklitaxel (4 ciklus) → doxorubicin/epirubicin + ciklofoszfamid 3 hetente 4 cikluson keresztül. Kemoterápiával együtt, a pembrolizumabot/placebót 3 hetente adták összesen 24 héten keresztül (8 ciklus). Adjuváns fázis: 9 ciklus (27 hét) 3 hetente pembrolizumab/placebo. A primer végpont a patológiás komplett váltás (pCR - ypT0/Tis ypN0), illetve az eseménymentes túlélés (EFS - randomizálástól a következő események bármelyikéig eltelt idő: a betegség olyan progressziója, amely kizárja a műtétet, helyi vagy távoli kiújulás, második elsődleges rosszindulatú daganat vagy bármilyen okból bekövetkező halál). **Eredmények:** az első adatzáráskor a pCR ráta 64,8% vs. 51,2% volt a pembrolizumab és placebo csoportokban (p<0,001). A PD-L1 pozitív csoportban ez az arány 68,9% vs. 54,9%, a PD-L1 negatív csoportban 45,3% vs. 30,3% volt. Az EFS ráta 91,3% vs. 85,3%-nak bizonyult (HR: 0,63; 95% CI, 0,43-0,93). A negyedik adatzáráskor (medián követési idő 39,1 hónap) a 3 éves becsült EFS 84,5% vs. 76,8% volt. (HR 0,63; 95% CI: 0,48,-0,82, p<0,001). Az OS még éretlen volt, 89,8% vs. 85,9% volt a pembrolizumab és placebo csoportokban (HR: 0,72; 95%CI: 0,51-1,02). 63,1 hónap medián követési idővel EFS esemény a betegek 18,5% vs. 27,7%-ánál fordult elő (HR: 0,63; 95%CI: 0,49-0,81). A 60 hónapos EFS ráta 81,3% vs. 72,3% volt, az EFS mediánját továbbra sem érték el. Előre meghatározott, nem randomizált, feltáró analízis alapján az 5 éves EFS ráta 92,2% vs. 88,2% a pCR-t elérő csoportban, 62,6% vs. 52,3% a reziduális betegséggel rendelkezőknél. Biztonságosság: legalább grade 3 fokozatú nemkívánatos esemény a betegek 77,1% vs. 73,3%-ánál fordult elő, súlyos nemkívánatos esemény 34,1% vs. 20,1%-uknál. A vizsgálatból való kilépéshez vezető nemkívánatos esemény az esetek 27,7% vs. 14,1%-ában fordult elő.

A Téf számításai szerint az egy EFS esemény (a betegség olyan progressziója, amely kizárja a műtétet, helyi vagy távoli kiújulás, második elsődleges rosszindulatú daganat vagy bármilyen okból bekövetkező halál) elkerüléséhez minimálisan szükséges betegszám 10-11 beteg a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 149 beteget (ez a neoadjuvánsan kezelni tervezett betegek száma) figyelembe véve évente a negyedik év végére 13,7 EFS esemény elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva.

A paklitaxel→antraciklin+ ciklofoszfamid, illetve a docetaxel + karboplatin komparátorokkal szemben a relatív hatásosságra vonatkozó adatok egy szisztematikus irodalomkeresésen alapuló **hálózatos metaanalízis** eredményin alapulnak, mely 7, korábban kezeletlen, lokálisan előrehaladott, nem metasztatikus TNBC-ben szenvedő résztvevőket bevonó randomizált kontrollált vizsgálat beválogatásával készült. A pCR és az EFS definíciói eltérőek voltak. Az elemzés eredményei alapján a pembrolizumab + paklitaxel + karboplatin → pembrolizumab + antraciklin + ciklofoszfamid szignifikánsan jobb pCR arányt eredményezett az alábbi kezelési rendekkel szemben:

paklitaxel + karboplatin → antraciklin + ciklofoszfamid [OR: 1,36; 95% CrI: 1,06-1,73]

paklitaxel → antraciklin + ciklofoszfamid [OR: 3,12; 95% CrI: 2,04-4,85]

paklitaxel + bevacizumab → antraciklin + ciklofoszfamid + bevacizumab [OR: 1,89; 95% CrI: 1,07-3,30]



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

A pembrolizumab kombinációs terápia szignifikánsan jobb EFS arányt eredményezett az alábbi kezelési rendekkel szemben:

paklitaxel → antraciklin + ciklofoszfamid [HR: 0,36; 95%CrI: 0,21-0,61]

paklitaxel + karboplatin → antraciklin + ciklofoszfamid [HR: 0,63; 95%CrI: 0,48-0,82]

paklitaxel + karboplatin + veliparib → antraciklin + ciklofoszfamid [HR: 0,57; 95%CrI: 0,34-0,95]

A pembrolizumab kombinációs terápia szignifikánsan jobban teljesített a teljes túlélés szempontjából a paklitaxel → antraciklin + ciklofoszfamid kezelési rendnél [HR: 0,45; 95%CrI: 0,22-0,95].

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a docetaxel + karboplatin → antraciklin + ciklofoszfamid kezeléssel szemben a pCR és az EFS tekintetében a pembrolizumab kombinációs terápia nem nyújtott szignifikáns előnyt.

4. A kérelmezett gyógyszer egészség-gazdaságtani értékelése

4.1. Jelen kérelem egészség-gazdaságtani értékelése

A Kérelem egészség-gazdaságtani szempontból a korábbi beadványhoz képest, az alábbi új információt tartalmazza:

- az elemzés időtávja 29 év
- a modellben a kemoterápia karon Weibull eloszlást választották a korábbi log-normál helyett, míg a pembrolizumab karon log-normál eloszlást a gamma helyett
- a Kérelmező frissítette költséginputokat
- az új költség-hasznossági eredmények bemutatásra kerültek
- MSD retrospektív, epidemiológiai kutatása alapján változott a becsült betegszám

4.2. Költséghatékonyság

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a pembrolizumab jelentős többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott paclitaxel → antraciklin + ciklofoszfamidhoz (fő összehasonlítás) képest. Az alapeseti elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 29 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén releváns küszöbérték alatt van.

Paclitaxel → antraciklin + ciklofoszfamid komparátor esetében a TEM értéke 0,25 és 0,60 közé esik, így az irányadó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP kétszerese, azaz 13 646 624 Ft/QALY lenne, míg paclitaxel + carboplatin → antraciklin + ciklofoszfamid és docetaxel + carboplatin terápiákkal való összehasonlításban az egy főre jutó GDP másfélszerese, azaz 10 234 968 Ft/QALY. Minden esetben a releváns küszöbérték felett van a kérelmezett készítmény.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

A pembrolizumab kombinációs terápiák által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az EFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségek neoadjuváns és adjuváns állapotban, ugyanakkor megtakarítások várhatóak a távoli metasztázisok elkerült költségeiből.

4.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a pembrolizumab+kemoterápia esetében rendre 30%, 40%, 50%, 60%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére rendre *33, 49, 68, 90 fő neoadjuváns*, illetve *7, 10, 17 és 27 fő adjuváns* kezelése várható.

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-4 évre számszerűsítette. A pembrolizumab + kemoterápia becsült bruttó költségvetési hatása (neoadjuváns + adjuváns) a befogadást követő négy évben *XXX; XXX; XXX és XXX Ft*. A pembrolizumab + kemoterápia piaci felfutását és a további gyógyszerkészítmények piaci megoszlásának átrendeződését is figyelembe véve a nettó támogatás-kiáramlás a támogató döntést követő 1-4. évben *XXX; XXX; XXX és XXX Ft*, így a pembrolizumab támogatásba vétele jelentős támogatás-kiáramlással jár.

5. A benyújtott elemzés limitációi

5.1. Orvosszakmai limitációk

Bár rendelkezésre állnak a KEYNOTE-522 vizsgálat újabb eredményei, hosszabb medián követési idővel (63,1 hónap), és a korábbiakkal konzisztens EFS eredmények bízhatóak, ugyanakkor az EFS mediánját továbbra sem érték el vizsgálatban. Az adatok éretlensége továbbra is bizonytalanságot hordoz magában a hatásosságra vonatkozóan. A pCR arány csak a neoadjuváns kezelési szakaszt jellemzi.

Az KEYNOTE-522 vizsgálat újabb, a Kérelemben is bemutatott, feltáró analízis eredményei alapján az 5 éves EFS ráta 92,2% vs. 88,2% a pCR-t elérő csoportban, 62,6% vs. 52,3% a reziduális betegséggel rendelkezőknél, ami felveti a kérdést, hogy vajon a pCR-t elérő és el nem érő betegek csoportja ugyanolyan mértékben profitál-e az adjuváns pembrolizumab kezelésből.

A következő, TéF által korábban megfogalmazott limitációk továbbra is fennállnak:

A klinikai vizsgálatban a pembrolizumab karon magasabb arányban fordultak elő legalább 3-as fokozatú, súlyos, illetve a kezelés felfüggesztéséhez vezető mellékhatások.

A bemutatott hálózatos metaanalízisben a pCR és az EFS definíciója variabilis volt, melyek az NMA-ba beválogatott vizsgálatok heterogenitását növelik és a konklúzióra nézve torzítási kockázattal bírnak.

A hálózatos metaanalízisben a docetaxel + karboplatin → antraciklin + ciklofoszfamid kezeléssel szemben a pCR és az EFS tekintetében a pembrolizumab kombinációs terápia nem nyújtott szignifikáns előnyt.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

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.

Továbbra sem lehetséges a pembrolizumab szerepének szétválasztását az egyes kezelési fázisokban.

5.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező a korábban benyújtott elemzéshez képest úgy módosított a EFS görbék extrapolációjához alkalmazott eloszlásokon a pembrolizumab + kemoterápia és a komparátor karon, hogy azok RWE adatokhoz közelítsenek, azonban a Téf által ezen adatok, a forrásukként szolgáló elemzés benyújtása nélkül, nem validálhatóak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az eloszlások változtatása egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős, figyelembe véve, hogy a legjobban illeszkedő eloszlások (AIC/BIC) mellett a pembrolizumab + kemoterápia a releváns küszöbérték felett van.

A statisztikai információk kritériumok szerint a legjobban illeszkedő eloszlásokat az alábbi táblázatban összegezzük.

A Téf által korábban megfogalmazott limitációkat továbbra is fenntartja.

6. Nemzetközi kitekintés

A **NICE** (2022.12.14.) és az **SMC** (2023.06.12.) jelen Kérelemmel megegyező indikációban javasolja a készítmény támogatását.

Az **IQWiG** (2022.09.29.) a megfelelő komparátornak a neoadjuváns kemoterápiát majd műtétet követően watchful waiting-et tekintette, mellyel szemben a kevesebb rekurrenciára, de több mellékhatásra való tekintettel hozzáadott értéket nem állapított meg.

A **G-BA** (2022.12.15) a KEYNOTE-522 vizsgálat komparátoraival szemben kismértékű hozzáadott értéket állapított meg.

A **HAS** (2022.12.22.) a jelen Kérelemmel megegyező indikációban javasolja a készítmény támogatását, a klinikai jelentőségét fontosnak, a hozzáadott értékét kismértékűnek (*IV, mineur*) jellemezte.

A **CADTH** (2022.12.15.) az alábbi feltételekkel javasolja a készítmény támogatását:

1. nyirokcsomó pozitív vagy cT1c, N1-2 or T2-4, N0-2 eTNBC esetekben
2. neoadjuváns kemoterápiára alkalmas betegek körében
3. jó performance státusz esetén
4. korábban nem részesültek szisztémás kezelést nmTNBC-re
5. immunterápia nem kontraindikált
6. a terápia adjuváns folytatásának feltétele:



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

7. a beteg a neoadjuváns szakaszban jól tolerálta
 8. nem progrediált a neoadjuváns kezelés alatt
 9. progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig
 10. összesen legfeljebb 1 évig vagy 17 ciklusig
 11. árcsökkenés (testtömeg alapú dózis esetén 24%, fix dózis esetén 36%)
- Az **NCPE** (2022.05.26.) rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta, mely jelenleg folyamatban van.

7. Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei megegyeznek a 221011/1 NEAK regisztrációs számú 2022-es beadvánnyal és mellékleteivel, ahhoz képest kiegészítéseket tartalmaz.

A KEYNOTE-522 vizsgálat újabb eredményei a Téf klinikai többletelőnyről alkotott konklúzióját nem változtatja:

	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
Eggyazd elemzés típusa	megalapozott	megalapozott	nem megalapozott

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 az összes komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A pembrolizumab + kemoterápia kezelés társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A jelen értékelés konklúziója a korábbi Téf értékelésével megegyezik.