

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

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

„monoterápiában olyan, vesesejtes karcinómában szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére, akiknél nephrectomia, vagy nephrectomia és a metasztatikus laesiok reszekciója után megnövekedett a RCC kiújulásának kockázata”

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

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

„Vesesejtes carcinoma (RCC)

A KEYTRUDA axitinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél.

A KEYTRUDA lenvatinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél.

A KEYTRUDA monoterápiában olyan, vesesejtes karcinómában szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére javallott, akiknél nephrectomia, vagy nephrectomia és a metasztatikus laesiok reszekciója után megnövekedett a RCC kiújulásának kockázata.”

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

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	vesesejtes karcinómában szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére, akiknél nephrectomia, vagy nephrectomia és a metasztatikus laesiok reszekciója után megnövekedett a RCC kiújulásának kockázata	3 hetente iv. 200 mg pembrolizumab rekurenciáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy legfeljebb 17 ciklusig	aktív megfigyelés	DFS, OS, HRQoL, biztonságosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált			placebo	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			aktív megfigyelés	

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2025. március 28.

Regisztrációs szám: TÉF/24/25

1. oldal

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Világos sejtes veserákban nephrectomia, vagy nephrectomia és a metasztatikus laesiok reszekciója után, magas kiújulási kockázat esetén adjuváns pembrolizumab alkalmazható. Műtétet követően további lehetőség a surveillance.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Hazánkban támogatott adjuváns terápiás lehetőség nem áll rendelkezésre. Műtétet követően a betegek rendszeres kontrollvizsgálatokon vesznek részt, relapszus esetén lépnek a következő terápiás lépcsőre.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az aktív megfigyelés a komparátor terápia.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Az adjuvánsan alkalmazott pembrolizumab hatásosságát és biztonságosságát világos sejtes veserákban szenvedő felnőtt betegeknél, nephrectomiát követően, közepesen magas – magas rekurrencia rizikó esetén a KEYNOTE-564 vizsgálat során elemezték, mely egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, fázis III. vizsgálat, 994 résztvevővel. A betegek nephrectomiát követően 1:1 arányban részesültek 3 hetente iv. 200 mg pembrolizumab vagy placebo kezelésben rekurrenciáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy legfeljebb 17 ciklusig (nagyjából egy év). A primer végpont a betegségmentes túlélés (DFS) volt, a másodlagos végpontok között szerepelt a teljes túlélés (OS) illetve a biztonságosság. Az első interim analíziskor a medián követési idő 24,1 hónap volt. A medián DFS-t nem érték el egyik csoportban sem. 24 hónapnál a betegek 77,3% vs. 68,1%-a volt eseménymentes (HR: 0,68; 95%CI: 0,53-0,87; p=0,002). 24 hónapnál a becsült OS 96,6% vs. 93,5% (HR: 0,4; 95%CI: 0,30-0,96) volt. Nemkívánatos esemény a betegek 96,3% vs. 91,1%-ánál fordult elő, súlyos nemkívánatos esemény 20,5% vs. 11,3%-uknál. Egyik csoportban sem figyeltek meg klinikailag jelentős változást a kiindulási életminőségi pontszámokhoz képest. A második adatzáráskor a medián követési idő 30,1 hónap volt. A pembrolizumab DFS előnye továbbra is szignifikáns volt (HR: 0,63; 95%CI: 0,50-0,80), a medián DFS-t továbbra sem érték el egyik karon sem. A 30. hónapban (*post hoc* elemzés) a DFS esemény el nem szenvedők becsült aránya 75,2% vs. 65,5%. A medián OS-t egyik csoportban sem érték el. 30 hónapnál a túlélők becsült aránya 95,7% vs. 94,1% (HR: 0,52; 95%CI: 0,31-0,86). A harmadik adatzáráskor a medián követési idő 57,2 hónap volt. A pembrolizumab nyújtotta DFS előny továbbra is szignifikáns volt (HR: 0,72; 95%CI: 0,59-0,87), továbbá a pembrolizumab szignifikáns túlélésbeli előnyt nyújtott a placebohoz képest (HR: 0,62; 95%CI: 0,44-0,87; p=0,005). A 48 hónapos becsült OS 91,2% vs. 86,0%.

A TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 16 beteg a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 280 beteget figyelembe véve a negyedik év végére 17,31 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok
Az elemzésbe bevont eredmények a KEYNOTE-564 vizsgálatból származnak.

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 terápia alapesetben aktív megfigyelés kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hetes ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, KEYNOTE-564 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a pembrolizumab, placebo összevető KEYNOTE-564 vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, 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 terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,88 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az aktív megfigyelés komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (11 741 838 Ft/QALY).

A pembrolizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a betegségmentes állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a pembrolizumab gyógyszer akvizíciós költségei. 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 támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a pembrolizumab terápia esetében (rendre 40%, 70%, 75%, 80%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 140, 245, 263 és 280 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a pembrolizumab listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, majd azt követően a gyógyszerkészítmény adagolásával együttjárva fokozatosan XXX Ft-ra csökken. A

KEYNOTE-564 vizsgálatban felvett medián kezelésem töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben pembrolizumab esetén XXX Ft. A komparátor aktív megfigyelés esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség.

6.3. Költségvetési hatás

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

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az immunterápiák terápiás algoritmusban elfoglalt helye nem kiforrott. Nem tisztázott, hogy amennyiben a pembrolizumab adjuvánsan alkalmazásra kerül, a későbbiekben (metasztatikuss környezetben) alkalmazható lenne-e immunterápia. Továbbá az előrehaladott RCC terápiája során alkalmazható kezelések hatásosságáról sincs adat, ha adjuváns pembrolizumab terápiát követően kerülnek alkalmazásra.

A KEYNOTE-546 vizsgálat betegbeválogatási kritériumai alapján javasolható támogatási feltételek az alábbiak:

- nephrectomia (és amennyiben volt, a metastatectomia) negatív sebészi szélekkel
- hisztológiailag igazolt világos sejtes veserák
- magas rekurrencia rizikó (pT2 grade 4. fokozattal vagy szarkomatoid jellemzőkkel N0M0, pT3N0M0, pT4N0M0, bármilyen pT és N+M0, M1 NED)
- M1 esetén a nephrectomiát követő egy éven belül a metasztázisok komplett reszekciója

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kezelés a KEYNOTE-546 vizsgálatnak és az alkalmazási előíratnak megfelelően rekurrenciáig, elfogadhatatlan toxicitásig vagy legfeljebb 1 évig (17 ciklus) alkalmazható.

A KEYNOTE-546 vizsgálat eredményei még éretlenek, medián értékek a hatásossági végpontokon publikus forrásból nem elérhetők. A vizsgálat befejezésének várható ideje 2025 decembere.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a benyújtott elemzésben szereplő DFS és OS adatok extrapolációjánál, a választott illesztési beállítás nagy hatással van az elemzés eredményeire, így nagyfokú bizonytalanságot hordoz magában a modell. Továbbá a választott illesztések nem validálhatóak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a görbe illesztések egy jól számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező által javasolt időtáv a legpozitívabb feltételezésekkel élve is túl hosszú. A TéF az alapértelmezett 20 év helyett maximum 10 éves időtávon tartja elfogadhatónak a modellezést. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A **NICE** (2022.10.19.) és az **SMC** (2022.10.10.) az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban javasolta a készítmény támogatását.

Az **IQWiQ** (2022.10.28.) a megfelelő komparátor terápiának a Watchful waiting-et jelölte meg, amivel szemben nem meghatározható mértékű többletelőnyt állapított meg.

A **HAS** (2024.10.10.) a készítmény klinikai hasznát fontosnak, a meglévő kezelési lehetőségekhez a hozzáadott értékét mérsékeltnak jellemezte.

Az **NCPE** (2024.04.29.) javasolta a készítmény támogatását, amennyiben annak költséghatékonysága a meglévő terápiák szintjére javul.

A **CDA-AMC** (2022.09.29.) feltételekkel javasolta a készítmény támogatását:

- hisztológiailag igazolt világoissejtes veserák szarkomatooid jellemzők nélkül
- a beteg nem részesült korábbi szisztémás terápiában előrehaladott RCC-re
- közepesen magas vagy magas kiújulási rizikó nephrectomia +/- metastatectomia után
- negatív sebési szélek
- jó performance státusz
- pembrolizumab terápia indítása a komplett rezekció után 12 héten belül
- monoterápiában
- a betegség rekurrenciáig (lokális rekurrencia, távoli metasztázis), elfogadhatatlan toxicitásig vagy legfeljebb 1 évig (17 ciklus)
- 3-6 havonta kontroll képalkotó vizsgálat
- árcsökkentés (26%)

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **pembrolizumab nagymértékű** (ESMO MCBS: A) klinikai többletelőnyt nyújt a **surveillance komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **teljes túlélés végpont**on. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az aktív megfigyelés komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az aktív megfigyelés 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 támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.