

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő **új indikációs** ponton:

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

A készítmény hatóanyaga, az **L01FF02** ATC-kódú **pembrolizumab** jelenleg támogatott.

A **Keytruda 25mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz** alkalmazási előírásában szereplő terápiás területek: melanoma, nem kissejtes tüdőcarcinoma, klasszikus non-Hodgkin lymphoma, urothelialis carcinoma, fej-nyaki laphámsejtes carcinoma, vesesejtes carcinoma, colorectalis carcinoma, nyelőcső carcinoma, endometrium carcinoma, cervix carcinoma, valamint a kérelemben szereplő tripla-negatív emlőcarcinoma kezelésére vonatkoznak.

A tripla-negatív emlő carcinomára vonatkozó javallatok:

- 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 (lásd 5.1 pont).

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 (lásd 5.1 pont).

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja:

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kemoterápiával még nem kezelt lokálisan kiújuló, nem reszekábilis és metasztatikus TNBC (CPS $\geq$ 10 populáció)	Pembrolizumab 200 mg intravénás infúzióban, 30 perc alatt, 3 hetente + Kemoterápia (paklitaxel, nab-paklitaxel, vagy gemcitabin + karboplatin)	Placebo + Kemoterápia (paklitaxel, vagy nab-paklitaxel, vagy gemcitabin+ karboplatin)	Elsődleges: PFS, OS (CPS $\geq$ 10 populációban) Másodlagos: ORR, válasz időtartama, betegség-kontroll, mellékhatások

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A tripla-negatív lokálisan kiújuló, nem reszekábilis vagy metasztatizáló emlőrák első vonalbeli kezelésére a nemzetközi irányelvek biomarkerek alapján tesznek ajánlást. Ha nincs kimutatható PD-L1- vagy gBRCAm pozitivitás, standard kemoterápia választandó, amire nincs specifikus ajánlás (általában taxán vagy antraciklin monoterápia, vagy rossz prognózis esetén kombináció). Az ESMO a PD-L1 pozitív TNBC-ben szenvedő betegek számára immunellenőrzőpont-gátló atezolizumab (II.A, MCBS 3) vagy pembrolizumab (I.A, MCBS 3) és kemoterápiás szer kombinációját (paklitaxel, nab-paklitaxel vagy egyéb), az NCCN pedig pembrolizumab és kemoterápia (category 1.) kombinációját javasolja. A gBRCA mutációt hordozó betegeknek kemoterápiát (a platina-alapú kemoterápiát preferálva) vagy PARPI kezelést javasolnak.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon szakmai kollégiumi és szakértői vélemények alapján a nem reszekábilis, kiújuló vagy metasztatikus TNBC kezelésére első vonalban leggyakrabban a tételesan finanszírozott bevacizumab + paklitaxel kombinációt alkalmazzák; a paklitaxel- vagy docetaxel monoterápia alkalmazása ritkább, és HBCS-finanszírozott. Egyedi méltányosság keretében érhető el a PD-L1 pozitív betegek számára az atezolizumab + nab-paklitaxel kombináció és a gBRCA1/2 pozitív betegek számára az olaparib.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a paklitaxel + bevacizumab kombinációt választotta fő komparátornak, emellett a pembrolizumab + kemoterápia hatásosságát és költséghatékonyságát az atezolizumab + nab-paklitaxellel ill. a monoterápiában adott paklitaxellel is összehasonlította.

A komparátorválasztás 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 pembrolizumab a kemoterápiával még nem kezelt, lokálisan kiújuló, nem reszekábilis vagy metasztatizáló tripla-negatív emlőrák pembrolizumab + kemoterápiás kezelésének hatásosságát és biztonságosságát a KEYNOTE-355 fázis 3-as, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus vizsgálatban elemezték.

A vizsgálatban kiújuló, nem reszekábilis, vagy metasztatikus TNBC-ben szenvedő betegeket vontak be, akiknél a PDL-expresszió kombinált pozitív pontszáma, a tumor- és immunsejtek expresszióját is értékelő $CPS \geq 1$, vagy $CPS < 1$ volt. A betegek kemoterápia + pembrolizumab, ill. kemoterápia + placebo kezelést kaptak, a pembrolizumab kezelés legfeljebb 2 évig tartott. A $CPS \geq 10$, $CPS \leq 1$ és ITT populációban is végeztek elemzést, de az engedélyezett indikáció csak a $CPS \geq 10$ populációra vonatkozik.

A 26 hónapos követés után értékelt medián PFS a $CPS \geq 10$ populációban a pembrolizumab + kemoterápia karon 9,7 hónap, a placebo + kemoterápia karon 5,6 hónap, a progresszió vagy halál hazard aránya 0,65 (95% CI 0,49, 0,86; $p=0,0012$). A 44. hónapban értékelt teljes túlélés mediánja a pembrolizumab + kemoterápia karon a $CPS \geq 10$ populációban 23,0 hónap, a kontroll karon pedig 16,1 hónap; HR:0,73 (95% CI 0,55, 0,95; $P=0,0093$). Az ORR a $CPS \geq 10$ populációban a pembrolizumab karon 53%, a placebo karon 41% volt, a teljes válasz 17%, ill. 14% volt; a részleges 36% és 27%. A válasz időtartamának mediánja 12,8 hónap versus 7,3 hónap volt.

4.2. Relatív hatásosság

A pembrolizumab + kemoterápia és bevacizumab + paklitaxel hatásosságát direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. A Kérelmező hálózatos meta-analízist készített az összehasonlításra, azonban a populációk és a vizsgálati elrendezés eltérései miatt ennek eredményei nehezen értékelhetők.

A pembrolizumab + kemoterápia és atezolizumab + nab-paklitaxel összehasonlítása is hálózatos meta-analízisben történt, a pembrolizumab + kemoterápia versus atezolizumab + nab-paklitaxel hatásosságát KEYNOTE-355 és IMpassion130 vizsgálat adatai alapján vetették össze.

A pembrolizumab + paklitaxel vs paklitaxelt a pivotális vizsgálatban közvetlenül hasonlították össze.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben a pivotális vizsgálat 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 bevacizumab + paklitaxel terápiával kerül összevetésre, illetve kiegészítő elemzések is készültek. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 20 éves időtávval készült, mely a betegkör átlagéletkorát (53 év) is figyelembe véve nem tekinthető élethosszig tartó időtávnak.

2. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő összehasonlítások

Komparátor	Pembrolizumab + kemo	Pembrolizumab + paklitaxel	Pembrolizumab + nab-paklitaxel
Bevacizumab + paklitaxel	Fő összehasonlítás	Kiegészítő összehasonlítás	-
Atezolizumab + nab-paklitaxel	-	-	Kiegészítő összehasonlítás
Paklitaxel	-	Kiegészítő összehasonlítás	-

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, KEYNOTE-355 klinikai vizsgálat és indirekt összehasonlítások mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a KEYNOTE-355 klinikai vizsgálatból és teljes hálózatos metaanalízisből, 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, a pembrolizumab mellé adott kemoterápiák megoszlási arányára vonatkozó inputok forrása a KEYNOTE-355 klinikai vizsgálat, illetve hazai szakértői véleményt is figyelembe vettek.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pembrolizumab + kemoterápia terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a bevacizumab + paklitaxel komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 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 a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségek.

A kiegészítő összehasonlítások esetében a pembrolizumab kombinációk többlet-egészségnyereséget biztosítanak magasabb várható költségek mellett. A pembrolizumab + nab-paklitaxel alapesetben, 7 427 019 Ft/QALY küszöbérték mellett nem költséghatékony az atezolizumab + nab-paklitaxel komparátorral szemben, az elvárt árcsökkentés mértéke listaár arányosan XXX%.

A pembrolizumab + paklitaxel alapesetben költséghatékony bevacizumab + paklitaxel kombinációhoz hasonlítva, 9 902 692 Ft/QALY küszöbérték mellett.

A pembrolizumab + paklitaxel kombináció alapesetben, 14 854 038 Ft/QALY küszöbértéknél nem költséghatékony a paklitaxel monoterápiával szemben, hazai körülmények között a költséghatékonyág igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX%.

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 és szakirodalmi adatokat is figyelembe vettek. A betegszám elvi maximuma 102 fő. A teljes kezelt betegszám a Keytruda esetében, figyelembe véve a 20%, 30%, 40%, 50%-os várható piaci részesedést, az 1., 2., 3., és 4. év végére 20, 31, 41 és 51 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápia költsége

A költségvetési hatás elemzésben csak a direkt gyógyszerköltségeket vették figyelembe. Az egyes komparátorok és megoszlási arányaik a BI modellben hazai szakértői véleményen alapulnak. Az adagolásra vonatkozó információk az alkalmazási előírásokból, illetve a KEYNOTE-355 vizsgálatból származnak. A terápiás költségeket a KEYNOTE-355 vizsgálatban, az IMpassion-130 vizsgálatban, illetve indirekt összehasonlító vizsgálatban felvett medián PFS alapján kalkulálták.

A tételes finanszírozásnak megfelelően a költségeket bruttó nagykereskedelmi áron vették figyelembe.

3. táblázat: A pembrolizumab + kemoterápia és a komparátorok gyógyszerköltségei

Terápia	Hatóanyagok	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg
Keytruda 25 mg/ml 4 ml	pembrolizumab	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Aybintio 25 mg/ml 4 ml	bevacizumab	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tecentriq 840 mg 14 ml	atezolizumab	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Paclitaxel Sandoz 6 mg/ml 50 ml	paklitaxel	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Gemcitabine Sandoz 10 mg/ml 20 ml	gemcitabin	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Carboplatin Sandoz 10 mg/ml 15 ml	karboplatin	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Abraxane 5 mg/ml 50 ml (100 mg)	nab-paklitaxel	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tolnexa 20 mg/ml 4 ml	docetaxel	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, 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 ártrendeződését is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, és XXX Ft (összesen XXX Ft). A kasszahatásra vonatkozóan szenárióelemzést is készítettek, melyek során a várható többlet-támogatáskiáramlás XXX Ft között változik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A pembrolizumab + kemoterápiás kezelés hosszabb távú eredményei még nem ismertek. A vizsgálatban a legtöbb beteg gemcitabin + karboplatin kezelést kapott, ami nem tükrözi a klinikai gyakorlatot. A pembrolizumab és gemcitabin + karboplatin kombináció alkalmazásánál a hatás nagysága kisebb, mint a pembrolizumab + paklitaxel ill. nab-paklitaxelnél. Ez kérdésessé teszi, hogy a pembrolizumab bármely kemoterápiás rezsimhez hozzáadható, ahogyan az az engedélyezett indikáció szövegéből következik. Azoknál a betegeknél, akiknél 12 hónapnál rövidebb volt a betegségmentes intervallum, nem csökkent a progresszió vagy halál hazardja.

A biztonságosság/mellékhatás profil konzisztens a pembrolizumab más indikációkban való alkalmazásánál tapasztaltakkal.

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 bevacizumab + paklitaxel, illetve az atezolizumab + nab-paklitaxel 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 egészség-gazdaságtani elemzés releváns végpontjain nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az NMA-ban összehasonlításra kerülő eljárások hatásossági eredményei között. A hatásosságban mutatózó ekvivalencia igazolására irányuló klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem megfelelő, alapesetben költség-minimalizációs elemzés is indokolható lenne az indirekt összehasonlításokra vonatkozóan.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a KEYNOTE-355 klinikai vizsgálatban megfigyelt medián követési idő 25,9 hónap a pembrolizumab + kemoterápia karon, és 26,3 hónap a placebo + kemoterápia karon, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 20 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az időtávra vonatkozóan kiegészítő számításokat végeztünk (lásd 11. táblázat).

A modell nem veszi figyelembe a követő terápiák alkalmazásának életminőségre és teljes túlélésre gyakorolt hatását. Azt feltételezték, hogy a későbbi kezelések csak a költségeket befolyásolják.

Továbbá a modellben a releváns klinikai vizsgálatokban résztvevők legalább 5%-át érintő, 3+ fokozatú mellékhatások szerepeltek, ami alul becsülheti a ritka nemkívánatos események hatását. Továbbá azt feltételezték, hogy minden AE csak egyszer fordulhat elő a 20 éves időtávon, melyek egyszeri költségként jelennek meg a modell első ciklusában. A limitáció nem számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

Alapesetben ampullavesztéssel nem számolnak, pedig az adagolások ttkg-ra, illetve testfelszín alapján történnek. A limitációból eredő bizonytalanságot az 4.3.2 fejezetben számszerűsítettük.

A közbeszerzéssel előálló árszinteket nem vette figyelembe a Kérelmező sem a terápiás költségek számításakor sem a költségvetési hatás számításakor egyik komparátor esetében sem, így az egészség-gazdaságtani elemzés eredményei bizonytalansággal terheltek. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető (27. táblázat), melyre a Kérelmező is készített egy szenárióelemzést a költséghatékonysági elemzése során a fő összehasonlításra vonatkozóan.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE feltételekkel támogatja a pembrolizumab + paklitaxel vagy nab-paklitaxel alkalmazását a fenti indikációban, ha a PD-L1 expresszió CPS pontszáma ≥ 10 , és az immunsejt PD-L1 expresszió $< 1\%$ (azaz atezolizumab nem adható); valamint a pembrolizumab finanszírozását elősegítő megállapodást jön létre a forgalmazóval.

Az IQWiG 2022.05.05-i véleményében nem számszerűsíthető hozzáadott előnyt véleményezett.

9. Konklúzió

A kérelmezett indikációban jelentős a kielégítetlen terápiás szükséglet, a kemoterápiás eljárások alkalmazása mellett rövid a teljes túlélés, és a többi emlőtumor alcsoporttól eltérően nem áll rendelkezésre támogatott target terápia. A kemoterápia pembrolizumabbal való kiegészítése szignifikánsan megnöveli a progressziómentes és teljes túlélést, és a hatás tovább marad fenn, mint a kontroll karon.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a pembrolizumab + paklitaxel terápia klinikai többletelőnyt nyújt a bevacizumab + paklitaxel komparátorhoz viszonyítva a teljes túlélés (OS) végponton. Ezt indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá. A többletelőny mértéke azonban a benyújtott bizonyítékok alapján nem ítéltető meg. A pembrolizumab + kemoterápia és bevacizumab + paklitaxel, ill. atezolizumab + nab-paklitaxel relatív hatásosságának mértéke a benyújtott elemzések alapján nem ítéltető meg. A pembrolizumab + paklitaxel hatásosabb a paklitaxel monoterápiánál.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab kombinációk alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsíthető az összes vizsgált komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a bevacizumab + paklitaxel komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony.

A pembrolizumab + paklitaxel kombináció nem költséghatékony a paklitaxel monoterápiával szemben. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a pembrolizumab + paklitaxel terápia költséghatékonyságának igazolásához. A pembrolizumab + nab-paklitaxel szintén nem költséghatékony az atezolizumab + nab-paklitaxel komparátorral szemben, az elvárt árcsökkentés mértéke a költséghatékonyság igazolásához listaár arányosan XXX% alapesetben. A pembrolizumab + kemoterápia kezelés társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére. A komparátor technológiák esetén a közbeszerzési eljárás során kialakult árak figyelembevétele mellett, a pembrolizumab költséghatékonyságának igazolásához szükséges árcsökkentés mértékét a 4.3.2 fejezetben ismertetjük.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

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

- hosszútávú klinikai hatásossági és biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre;
- a követő terápiák hatása a teljes túlélést bizonytalansággal terhelheti;
- a hatásosságra vonatkozó klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem megfelelő.