

---

## Nyilvános összefoglaló

---

### 1. Kérelem tárgya

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

A Kérelmező a nevezett termék, tételes elszámolás alá eső támogatását kéri a következő új, létesítésre javasolt indikációs ponton:

*„A KEYTRUDA monoterápiában, vagy platina és 5-fluorouracil (5-FU) tartalmú kemoterápiával kombinációban olyan metasztatizáló vagy nem reszekábilis, kiújuló fej-nyaki laphámsejtes carcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS  $\geq 1$  pontszám mellett expresszál PD-L1-et.”*

A készítmény hatóanyaga, az L01XC18 ATC-kódú **pembrolizumab** hatóanyag jelenleg támogatott.

A Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

#### Melanoma

- A KEYTRUDA monoterápiában az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatizáló) melanómában szenvedő felnőttek kezelésére javallott.
- A KEYTRUDA monoterápiában a III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél nyirokcsomó érintettség is fennáll, és teljes reszekción estek át.

#### Nem kissejtes tüdő carcinoma (NSCLC)

- A KEYTRUDA monoterápiában a metasztatizáló, nem kissejtes tüdő carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál,  $\geq 50\%$ -os TPS (Tumor Proportion Score –PD-L1-et expresszáló tumorsejt arány) mellett, EGFR- (epidermal growth factor receptor, epidermális növekedési faktor receptor) vagy ALK- (anaplastic lymphoma kinase, anaplasztikus limfóma kináz) pozitív tumor mutáció jelenléte nélkül.
- A KEYTRUDA pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinálva metasztatizáló, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdő carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknek a daganata nem hordoz EGFR- vagy ALK-pozitív mutációkat.
- A KEYTRUDA karboplatinval és vagy paklitaxellel vagy nab-paklitaxellel kombinálva metasztatizáló laphámsejtes, nem kissejtes tüdő carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél.



- A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdő carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál  $\geq 1\%$  TPS mellett, és akik korábban legalább egy kemoterápiás kezelést kaptak.
- Az EGFR- vagy ALK-pozitív mutációkkal bíró tumoros betegeknek a KEYTRUDA-kezelés előtt célzott terápiát is kapniuk kellett.

### Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL)

A KEYTRUDA monoterápiában kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma kezelésére javallott sikertelen autológ őssejt-transzplantáción (ASCT) és brentuximab-vedotin (BV) kezelésen átesett, vagy transzplantációra nem alkalmas és sikertelen BV-kezelésen átesett felnőtt betegeknél.

### Urothelialis carcinoma

- A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik korábban platina-tartalmú kemoterápiát kaptak.
- A KEYTRUDA monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik a ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlanok, és akiknél a daganat CPS  $\geq 10$  (Combined Positive Score - kombinált pozitív pontszám) mellett expresszál PD-L1-et.

### Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (HNSCC)

- A KEYTRUDA monoterápiában, vagy platina és 5-fluorouracil (5-FU) tartalmú kemoterápiával kombinációban olyan metasztatizáló vagy nem reszekábilis, kiújuló fej-nyaki laphámsejtes carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS  $\geq 1$  pontszám mellett expresszál PD-L1-et.
- A KEYTRUDA monoterápiában olyan kiújuló vagy metasztatizáló fej-nyaki laphámsejtes carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat  $\geq 50\%$ -os TPS mellett expresszál PD-L1-et, és platina-tartalmú kemoterápia mellett vagy azt követően progrediál.

### Vesesejtes carcinoma (RCC)

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

---

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A metasztatikus, illetve recidiváló betegek kezelésekor a cél a progresszió mentes és a teljes túlélés meghosszabbítása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése. A kérelmezett indikációban radioterápia, kemoterápia (cisz/karboplatin, 5-fluorouracil, pakli/docetaxel), biológiai terápia (cetuximab) és ezek együttes alkalmazása egyaránt szóba jön.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében komparátorként a platina+5-fluorouracil (5-FU)+cetuximab kombinációs terápiát jelölte meg.

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

## 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

### 4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A terápia nem kuratív. A KEYNOTE-048 randomizált, aktív kontrollós, nyílt elrendezésű fázis III klinikai vizsgálat során a pembrolizumab monoterápiát és a pembrolizumab+platina+5-FU kemoterápiás kombinációt hasonlították össze a cetuximab+platina+5-FU kombinációval metasztatizáló vagy nem reszekábilis, kiújuló fej-nyaki laphámsejtes carcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelése során. A klinikai vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés és a RECIST1.1 alapján értékelt progressziómentes túlélés volt. A teljes túlélésben statisztikailag szignifikáns előnyt biztosított a pembrolizumab+ kemoterápia a cetuximab+kemoterápiával szemben a vizsgálat mindegyik alcsoportjában, míg a monoterápia a CPS  $\geq 1$  pontszám mellett PD-L1-et expresszáló betegcsoportban. Progressziómentes túlélésben nem bizonyult szignifikánsnak a különbség a teljes populáció esetén.

Váratlan nemkívánatos esemény nem fordult elő.

### 4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Az ESMO 2010-ben publikált szakmai irányelvében még nem szerepelnek immunellenőrzéspont-gátló kezelések. A legfrissebb NCCN irányelv (v2.2020) első vonalban erős ajánlással (category 1.) javasolja a pembrolizumab+ ciszplatin/karboplatin + 5-FU kezelést, illetve CPS $\geq 20$  esetén a pembrolizumab monoterápia (CPS $< 20$  pontszám esetén alacsonyabb szintű evidenciával; category 2A) alkalmazását a nem nasopharyngealis kiújuló/metasztatikus fej-nyaki laphámrák kezelésére.

### **4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása**

A klinikai vizsgálatban szájüreg, garat, algarat és gége laphámsejtes szövettani típusú fejnyaki rákban szenvedő betegek vettek részt.

A teljes populáció kb. 85%-a esetében volt CPS  $\geq 1$  pontszám melletti PD-L1 expresszió.

A teljes túlélés és a progressziómentes túlélés esetében Kaplan-Meier görbék keresztezték egymást, amely alapján a progresszió kialakulásának és a halálozásnak a kockázata a vizsgálat korai szakaszában kedvezőbb volt a kontroll kar esetében.

Az elsődleges hatásossági végpont multiplicitási stratégiájához felállított hipotézisek mindegyike nem teljesült.

## **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 monoterápia, valamint a pembrolizumab, platina és 5-fluorouracil kombinációs terápia alapesetben platina, 5-fluorouracil és cetuximab kombinációjával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 20 éves időtávval számol, figyelembe véve a modellezett betegpopuláció átlagéletkorát is (60.77 év).

A gazdasági elemzésben az elemzés alapját adó klinikai vizsgálat részpopulációjának adatait elemezték (CPS  $\geq 1$ ).

### **5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai**

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak inputja a KEYNOTE-048 vizsgálatból és a Kérelmező saját, on-file hálózatos metaanalízise, a hasznossági adatok az előbbi vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok szekunder adatforrásból származnak. Az egységköltségek hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

### **5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése**

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pembrolizumab monoterápia esetében többlet-egészségnyereséget (0.75 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a platina, 5-fluorouracil és cetuximab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon, így a pembrolizumab monoterápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A pembrolizumab monoterápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progrediált betegség állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően gyógyszer akvizíciós költségek.

A pembrolizumab kombinációs terápia esetén szintén többlet-egészségnyereség (1.25 QALY) és többletköltségek (XXX Ft) várhatóak a platina, 5-fluorouracil és cetuximab komparátorral szemben alapesetben bemutatott 20 éves időtávon, így a pembrolizumab kombinációs terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) kissé magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A várható többlet-egészségnyereség és többletköltségek forrásai megegyeznek.

#### **5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi**

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy az egészség-gazdaságtani elemzésben bemutatott többlet-egészségnyereség, illetve annak mértéke evidenciákkal nem támasztott alá megfelelő módon. Az összehasonlításra került eljárások hatásosságára vonatkozó adatai nem konzisztensek (a progressziómentes túlélés, teljes túlélés, kezelésen töltött idő karonkénti túlélési görbéi keresztezik egymást), így a terápiás hatás modellezése jelentős kompromisszumokkal kivitelezhető.

A követő terápiák hatásossága nem került önállóan, egymástól elkülönítve leképezésre, miközben az egyes terápiák költségei eltérőek és a progrediált betegség állapotában eltöltött idő a pembrolizumab részére várt többlet-egészségnyereség döntő forrása is.

A hazai természetes halálozási adatok figyelembe vételével a 61 éves átlagpopulációban a várható élettartam 19 év, így az egészség-gazdaságtani elemzés értékelésekor rövidebb időtáv is figyelembe vehető, tekintettel a súlyos állapotú betegpopulációra.

Az egészség-gazdaságtani modell inputjainak forrása nem teljes mértékben azonosíthatók (pl. erőforrás-felhasználási adatok).

### **6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága**

#### **6.1.Becsült betegszám**

A Kérelmező a betegszám becslésére epidemiológiai megközelítést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a pembrolizumab monoterápia esetében (figyelembe véve a rendre 2%-5%-10%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., és 3. év végére 11, 27, 54 főre tehető; a pembrolizumab kombinációs terápia esetén pedig (figyelembe véve a rendre 8%-15%-20%-os várható piaci részesedést) 43, 81, 108 főre tehető.

#### **6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége**

A költségvetési hatás elemzésében a pembrolizumab kiszerezésenkénti nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. Az KEYNOTE-048 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a várható kezelési költség pembrolizumab monoterápia esetén XXX Ft, pembrolizumab kombinációs terápia esetén XXX Ft. A komparátor eljárás esetén – ugyancsak klinikai vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított – gyógyszerköltség XXX Ft.

#### **6.3.Költségvetési hatás**

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a pembrolizumab monoterápia és kombinációs terápia összegzett bruttó költségvetési hatás XXX Ft a befogadó döntést várható 1., 2., 3.

---

évben. A cetuximab + ciszplatin + 5FU komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

### 7. Nemzetközi kitekintés

A NICE az előzetes értékelésében nem ajánlja a pembrolizumabot a felnőttkori, PD-L1 expresszázó nem kezelt metasztatikus, illetve nem reszekábilis, rekurrens fej-nyaki daganatok indikációjában, ahol a  $CPS \geq 1$ . A végső értékelés 2020. augusztus 5-re várható.

A CADTH értékelése folyamatban van a forgalomba hozatali engedélyben szereplő indikációban, az eredménytermék publikálása 2020. augusztus 11. után várható.

A HAS javasolja a pembrolizumab alkalmazását monoterápiaként vagy kombinálva platinát és 5-FU-t tartalmazó kemoterápiával, a felnőttkori PD-L1 expresszázó metasztatikus vagy nem reszekábilis laphámsejtes fej-nyaki daganatok első vonalbeli kezelésében, ahol a  $CPS \geq 1$ . A hozzáadott értéket (ASMR) a monoterápia esetén közepes (III, *modéré*), kombinációként pedig kismértékű (IV, *mineur*).

Az IQWiG a felnőttkori PD-L1 expresszázó metasztatikus vagy nem reszekábilis laphámsejtes fej-nyaki daganatok első vonalbeli kezelésében, ahol a  $CPS \geq 1$ , a pembrolizumab monoterápia esetén nem számszerűsíthető, de figyelemre méltó hozzáadott értéket ismert el a metasztatikus daganatok esetén, míg a rekurrens daganatok esetén a hozzáadott érték „figyelembe vehető”. A pembrolizumab kemoterápiával kombinált terápiaja esetén „figyelembe vehető” hozzáadott értéket azonosított a cetuximab + karboplatin vagy ciszplatin + 5-FU kezeléssel szemben.

Az NCPE-nél a pembrolizumab a fej-nyaki daganatok esetén a forgalomba hozatali engedély szerinti indikációban gyártói beadványra vár.

Az SMC és az AIHTA a hazai társadalombiztosítási támogatási kérelem szerint releváns indikációban nem értékelte a pembrolizumabot.

### 8. Konklúzió

A klinikai vizsgálat eredményei alapján a pembrolizumab+platina+5FU terápia és a  $CPS \geq 1$  mellett PD-L1 expresszázó populációban a pembrolizumab monoterápia hatásosabb a progresszió kialakulásának és az elhalálozás kockázatának csökkentésében, mint a kontrollként alkalmazott cetuximab+platina+5-FU terápia.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható a cetuximab + ciszplatin + 5FU kezelési stratégiához viszonyítva.

A Kérelmező elemzése alapján a pembrolizumab monoterápia, illetve kombinációs terápia a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költség-hatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve, hazai körülmények között a rendelkezésre álló információk alapján a cetuximab + ciszplatin + 5-FU komparátorral szemben valószínűleg nem költséghatékony. A pembrolizumab társadalombiztosítási támogatásba vétele esetén jelentős költségvetési kiáramlás várható.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

*Technológia-értékelő Főosztály*

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.  
Levélcím: 1372 Postafiók 450.  
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460  
E-mail: [ogyei@ogyei.gov.hu](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu);  
[teiadmin@ogyei.gov.hu](mailto:teiadmin@ogyei.gov.hu)  
Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

---

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

- bizonytalanság az egészségnyereség pontos mértékére vonatkozóan, következésképpen a költséghatékonyság vonatkozóan is a progressziómentes túlélésre, teljes túlélésre vonatkozó adatok konzisztenciájának hiánya miatt.

Befogadása esetén javasolt:

- az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).