



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

A Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény áremelésére vonatkozó kérelem értékelése (Regisztrációs szám: TéF/9/23)

OGYÉI

Technológia-értékelő Főosztály

2023. április 25.

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
Rövidítések.....	3
1 Kérelem tárgya	4
2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák	9
2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések	9
2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések	9
3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése.....	11
3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:	11
3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása.....	11
4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása.....	12
4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa	12
4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései.....	12
4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése.....	12
5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága.....	14
5.1 Becsült betegszám	14
5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége	14
5.3 Költségvetési hatás	14
6 A benyújtott elemzés limitációi	15
6.1 Orvosszakmai limitációk.....	15
6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk.....	15
7 Nemzetközi kitekintés	16
8 Konklúzió	16
Hivatkozások	17

Rövidítések

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
CI	Confidence Interval
DDD	Defined Daily Dose
DOT	Days Of Treatment
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
OENO	Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
TéF	Technológia-értékelő Főosztály
WHO	World Health Organization

1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×4 ml injekciós üvegben készítmény **áremelésére** irányul.

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

A KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×4 ml injekciós üvegben készítmény **jelenleg az alábbi indikációs pontokban tételes finanszírozásban részesül:**

7/b15.: *Felnőttek részére kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően.*

8/a7.: *Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.*

8/a11.: *Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK) mutációt nem hordozó, nem-kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend szerint.*

14.: *Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére.*

14/a.: *A nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére.*

A KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×4 ml injekciós üvegben készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Melanoma

A KEYTRUDA monoterápiában az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatizáló) melanomában szenvedő felnőttek és 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott.

A KEYTRUDA monoterápiában a IIB, IIC vagy III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére javallott olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akik 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, ≥ 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 olyan felnőtteknél, és legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél, akik sikertelen autológ őssejt-transzplantáción (ASCT) estek át, vagy akik nem alkalmasak az ASCT-kezelésre és legalább két korábbi kezelést kaptak.

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 ciszplatintartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlanok, és akiknél a daganat CPS ≥ 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 ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et (lásd 5.1 pont).

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.

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 kiválasztási kritériumokat).

Magas mikroszatellita instabilitású (MSI-H) vagy mismatch repair deficiens (MMR-d) carcinomák

Colorectalis carcinoma (CRC)

A KEYTRUDA monoterápiában MSI-H vagy MMR-d colorectalis carcinómában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, az alábbiak szerint:

- metasztatizáló colorectalis carcinoma első vonalbeli kezelése;*
- nem reszekábilis, vagy metasztatizáló colorectalis carcinoma, korábbi fluoropirimidin-alapú kombinációs terápiát követően.*

Nem colorectalis carcinomák

A KEYTRUDA monoterápiában az alábbi MSI-H vagy MMR-d daganattípusokban szenvedő felnőttek kezelésére javallott:

- előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma, akiknél a betegség bármilyen, platina tartalmú korábbi terápia alatt, vagy azt követően progrediál, és akiknél a kuratív műtét vagy a sugárkezelés nem alkalmazható;*
- nem reszekábilis vagy metasztatizáló gyomor-, vékonybél- vagy epeúti-carcinoma, akiknél a betegség legalább egy korábbi terápia mellett, vagy azt követően progrediál.*

Nyelőcső-carcinoma

A KEYTRUDA platina- és fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis, vagy metasztatizáló nyelőcső-carcinómában vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult, HER-2 negatív adenocarcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 10 pontszám mellett expresszál PD-L1-et.

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.

Endometrium carcinoma (EC)

A KEYTRUDA lenvatinibbel kombinációban előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére javallott felnőtteknél, akiknél a betegség bármilyen, platina tartalmú kemoterápiás kezelés alatt, vagy azt követően progrediál, és akiknél a kuratív műtét vagy a sugárkezelés nem alkalmazható.

Cervix carcinoma

A bevacizumabbal vagy anélkül adott, kemoterápiával kombinált KEYTRUDA olyan perzisztens, kiújuló vagy metasztatizáló cervix carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Hollandia
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/15/1024/002
Forgalomba hozatal dátuma:	A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 17. A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. március 24.
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023.01.19.-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.03.10.-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációkban számos alternatív kezelési mód elérhető. Számos kemoterápiás kezelés, valamint különböző PD-1, PD-L1 gátlók szolgálhatnak alternatív terápiás lehetőségként.

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai finanszírozás keretében, a támogatott indikációkban elérhető PD-1 gátlók a nivolumab, az atezolizumab, és az ipilimumab. Ezek mellett elérhetőek bizonyos célzott terápiák (dabrafenib, vemurafenib, cobimetinib, trametinib), valamint számos kemoterápiás kezelési protokoll.¹

A PD-1 gátló hatóanyagok nem helyettesíthetők egymással, ezért a készítmény kivonása esetén sérülhet a betegek gyógyszer ellátása, bár támogatottak azonos indikációkban is (1. táblázat), a megkezdett kezelés során nem javasolt a PD-1 gátló váltása.

Azonos indikációkban, amennyiben a kezelés PD-L1 expressziótól függően adható, a CPS (Combined Positive Score) és a TPS (Tumor Proportion Score) mérések eltérései miatt a két készítmény indikációs köre nem teljes mértékben azonos (pl. laphámsejtes nyelöcsőrák).

1. táblázat. A nivolumab vs. pembrolizumab támogatott indikációinak összehasonlítása

Nivolumab támogatott indikációk	Pembrolizumab támogatott indikációk
7/b15.: Felnőttek részére kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinallal végzett kezelést követően.	7/b15.: Felnőttek részére kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinallal végzett kezelést követően.
8/a7.: Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.	8/a7.: Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.
8/d4.: <i>Definitív lokális terápiával nem kezelhető, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus fej-nyaki laphámsejtes karcinómában (SCCHN) szenvedő, stabil, jó általános állapotú (ECOG 0-1) felnőtt betegek kezelésére, akik az elsővonalas platina alapú terápia mellett 6 hónapon belül progrediáltak.</i>	8/a11.: <i>Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK) mutációt nem hordozó, nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend szerint.</i>
8/g.: <i>Előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére felnőtteknél, a finanszírozási eljárásrendben foglaltaknak megfelelően.</i>	

14.: Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére. 14/a.: A nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére.	14.: Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére. 14/a.: A nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére.
--	--

Forrás: TéF szerkesztés a 9/1993 NM rendelet alapján

A 8/a7-es ponton támogatott a szintén immun-checkpoint gátló atezolizumab is.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a nivolumab esetében a társadalombiztosítási támogatásba való befogadási eljárás az alábbi indikációkban folyamatban van: tripla negatív emlőrák (AT011/250/2022), kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin limfóma (AT011/326/2022), tripla negatív emlőrák adjuváns kezelése (AT011/409/2022)

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

- **Hatásmechanizmus:**² A KEYTRUDA egy olyan humanizált monoklonális antitest, amely a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptorhoz kötődik, és megakadályozza annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandokkal. A PD-1 receptor a T-sejt aktivitás negatív regulátora, amely szerepet játszik a T-sejtes immunválasz szabályozásában. A KEYTRUDA azáltal segíti elő a T-sejtes választ, beleértve a tumor elleni választ, hogy gátolja a PD-1 kötődését a PD-L1- és PD-L2 ligandokhoz, amelyek az antigén prezentáló sejteken expresszálódnak, illetve expresszálódhatnak tumorok és egyéb, a tumor mikrokörnyezetében levő sejteken is.
- **Alkalmazás módja és dózírálás:**² A KEYTRUDA javasolt dózisa felnőtteknél vagy 200 mg, melyet intravénás infúzióban, 30 perc alatt, 3 hetente kell beadni, vagy 400 mg, melyet intravénás infúzióban, 30 perc alatt, 6 hetente kell beadni.
- **Biztonságosság:**² A pembrolizumab leggyakrabban immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat okoz. Ezek többsége, beleértve a súlyos mellékhatásokat is, rendeződött a megfelelő orvosi kezelés megkezdése vagy a pembrolizumab-kezelés felfüggesztése után.
- **Hatásosság:** a készítmény hatásosságát számos indikációban igazolták magas evidenciaszintű randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokkal.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

A PD-1/PD-L1 gátlókkal széles körű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, az irányelvek többnyire ezen kezeléseket ajánlják szemben a kemoterápiás kezelésekkel.

Az OGYÉI oldalán elérhető egy 2018.07.06.-án kiadott DHPC gyógyszerbiztonságossági levél³, melyben közölték, hogy egy folyamatban lévő klinikai vizsgálatból (KEYNOTE-361) származó előzetes adatok alapján a standard kemoterápiával összehasonlítva csökkent túlélési arányt mutattak a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedő, első vonalbeli pembrolizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél a daganat kis mértékben expresszálja a programozott sejthalál ligand 1 (PD-L1) nevű fehérjét. Ennek eredményeképpen megváltoztatták a KEYTRUDA indikációját: „A KEYTRUDA monoterápiában olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik a ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlanok és akiknél a daganat PD-L1 expressziója alapján a CPS ≥ 10 (CPS: Combined Positive Score, a PD-L1-et expresszáló tumor- és immunsejtek kombinált, össz-tumorsejtszámhoz viszonyított százalékos aránya).”

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező a jelenlegi, illetve az áremeléssel előálló, bruttó nagykereskedelmi áron számított egységköltségeit vetette össze a pembrolizumab elérhető készítményének.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a pembrolizumab áremelése a hazai egészségbiztosítási rendszerben a támogatási technika okán a betegek pénzügyi terheit nem érinti.

A **Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonysága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés bemeneti adatait a Kérelmező saját és publikus finanszírozói nyilvántartásokból származtatta. A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz. Az áremelés mértékére vonatkozó információkat összefoglalóan az 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: A pembrolizumab készítmények jelenlegi és kérelmezett termelői árai

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest (Ft, %)
Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)

Forrás: Keytruda társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérelmezi. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik (3. táblázat).

A Kérelmező az áremelést a nemzetközi elszámolásban alkalmazott fizetőeszközök forintárfolyamának kedvezőtlen alakulásával, a járulékos költségek emelkedésével indokolta. A Kérelmező megállapítása alapján az elemzésben bemutatott európai országok közül továbbra is hazánkban lenne a legalacsonyabb a készítmény ára.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a Kérelmező által a benyújtott elemzésben szereplők alapján a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel a különböző indikációkra vonatkozó, egyeztetett szakmai és finanszírozási javaslatait fenntartja, az ártárgyalások alapján kialakult nettó árakat az áremelési kérelem nem érinti.

3. táblázat: A pembrolizumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg
Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (jelenlegi ár)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (kért ár)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Kérelmező az elemzése részeként számos, korábbi költséghatékonysági elemzését felhasználva az emelt árral is bemutatta az inkrementális költséghatékonysági hányados (ICER) eredményeit, és tájékoztató jelleggel az egyes indikációkban várt betegszámok szerinti arányokkal súlyozott ICER értékét is kiszámította.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelés hatása nem tekinthető jelentősnek a korábbi elemzésekből levonható költséghatékonysági konklúzióra nézve.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező az elemzés részeként önálló betegszámbecslést nem mutatott be, ugyanakkor ismertette a kiválasztott indikációkban célzott átlagos éves betegszámot (4. táblázat), mely közvetve, a betegszám indikációk közötti megoszlása szempontjából relevánsnak tekinthető.

4. táblázat: A pembrolizumab célzott átlagos éves betegszámai indikációnként

Indikáció	Célzott átlagos betegszám
HNSCC	107
monoterápia	30
kombinációs terápia	77
cHL	27
SCT-3L: Third Line Subjects without Prior SCT	27
TNBC	141
Metastatic TNBC	36
Early TNBC	105

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott elemzés alapján

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a pembrolizumab esetében jelentős mértékű az indikáción túli alkalmazás is, 2022-ben az OGYÉI 106 alkalommal adott ki off-label engedélyt pembrolizumab-alapú terápiákra.⁴ Az indikációs kör szerinti egyedi méltányossági kérelmek száma szintén bizonytalansággal terheli a betegszám becslését.

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a benyújtott támogatási kérelem részeként kúraköltség-számítást nem készített.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelési kérelem részeként elkészítendő kúraköltség-számítás esetében nehézséget jelent, hogy a pembrolizumab számos onkológiai és hematológiai indikációban támogatott, különböző adagolási sémákkal. Ezen felül ennek a számításnak a döntés-előkészítési relevanciája – tekintettel a Kérelmező által a nettó árakkal kapcsolatban tett vállalásra – megkérdőjelezhető.

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező a benyújtott támogatási kérelem részeként költségvetési hatás-becslést nem készített.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelési kérelem részeként elkészítendő költségvetési hatás-becslés elkészítésének a döntés-előkészítési relevanciája – tekintettel a Kérelmező által a nettó árakkal kapcsolatban tett vállalásra – megkérdőjelezhető.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

A Keytruda készítményt érintő hiányjelenség az OGYÉI honlapján elérhető információk szerint nem áll fenn, kontingens engedély az elmúlt két évben nem került kiadásra.⁵

A PD-1, PD-L1 gátló hatóanyagok nem minden esetben helyettesíthetők egymással, ezért a készítmény kivonása esetén sérülhet a betegek gyógyszer ellátása.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami érdemben befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket. A jelen kérelem keretében bemutatott áremelés hatása a társadalombiztosítás kiadásaira jövőbeli közbeszerzési eljárások keretében érvényesülhet.

7 Nemzetközi kitekintés

A készítménnyel kapcsolatban a TéF által figyelt egészségügyi technológiaértékeléssel foglalkozó testületek számos állásfoglalást adtak ki, azonban ezek közül egyik sem az áremelés jelentőségének klinikai- vagy egészség-gazdaságtani szempontból történő megítélésére vonatkozott, hanem a hatóanyag adott indikációban történő használatának klinikai többletelőnyének vagy költséghatékonyságának jellemzésére.

8 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A KEYTRUDA készítmény alkalmazása széles körben elterjedt, alkalmazásával többéves klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a tumoros betegségek kezelése céljából.

A hazai és nemzetközi ajánlások és elérhető irodalmi források alapján a PD-1/PD-L1 készítmények nem helyettesíthetők egymással, azonban számos alternatív terápia rendelkezésre áll ezen betegcsoportok esetében.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként a nemzetközi elszámolásban használt fizetőeszközök árfolyamának alakulásával indokolta. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat nem befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a pembrolizumab készítményének költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása ugyanakkor a Kérelmező által tett vállalás eredményeképp jelenleg nem jelent támogatás-kiáramlást a finanszírozó számára, és a támogatási technika miatt változatlan mértékű térítési díjakhoz vezet.

Hivatkozások

¹ 1993/9 (IV.2) NM rendelet, <https://njt.hu/jogszabaly/1993-9-20-3D>

² KEYTRUDA alkalmazási előírat, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_hu.pdf Letöltve: 2023.02.07.

³ https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=133506 Letöltve: 2023.02.07.

⁴ OGYEI off-label lista: https://ogyei.gov.hu/dynamic/off_label_2009_2023_januarig.xlsx [2023-03-03]

⁵ https://ogyei.gov.hu/egyeb_nyilvantartasok_listak/ Letöltve: 2023.02.07.