

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 a közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerként tételes elszámolás szerinti támogatását kéri a következő, alkalmazási előírásban szereplő indikációban:

A KEYTRUDA fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 negatív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS $\geq$ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et

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

A KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1X készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat megegyezik a kérelmezett indikációval.

„A gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinoma

A KEYTRUDA trasztuzumab-, fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 pozitív, a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS $\geq$ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et.

A KEYTRUDA fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 negatív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS $\geq$ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 negatív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő, előzetesen nem kezelt felnőttek,	pembrolizumab + fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia	kemoterápiás rezsimek (a hatályos finanszírozási eljárásrend szerint) nivolumab+kemoterápia	teljes túlélés, progressziómentes túlélés, objektív válaszarány, válasz időtartama, életminőség, biztonságosság

2025. február 24.

Regisztrációs szám: TÉF/136/24

1. oldal

	akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et			
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 negatív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő, előzetesen nem kezelt felnőttek	pembrolizumab + fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia	direkt összehasonlítás: kemoterápiával szemben indirekt: nivolumab+kemoterápiával szemben fluoropirimidin és platina alapú kemoterápia kombináció	teljes túlélés (ITT, CPS ≥ 10 populációkban), progressziómentes túlélés, objektív válaszarány, válasz időtartama, életminőség, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 negatív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő, előzetesen nem kezelt felnőttek, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et	pembrolizumab + fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia	A kizárólag kemoterápiákból álló komparátor esetében: Doublet kemoterápiás kezelés fluorouracil vagy kapecitabin nélkül, ciszplatinnal vagy oxaliplatinnal kombinálva (doublet chemotherapy). A nivolumab + doublet kemoterápia esetében: nivolumab platina- és fluoropirimidin-alapú kemoterápiával.	teljes túlélés, progressziómentes túlélés, objektív válaszarány, válasz időtartama, életminőség, biztonságosság

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A standard terápia első vonalban gyomor- vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult, előrehaladott/ metasztatikus adenocarcinoma esetén a standard terápia elsővonalban a platinát és fluoropirimidint tartalmazó kemoterápia. A jelenlegi kezelési irányelvek a doublet kemoterápiához a megfelelő biomarkerekkel rendelkező betegeknél célzott biológiai terápiát és/vagy immunterápiát társítanak.

Becslések szerint a gyomorrákos daganatok kisebbségében, 10-20%-ában mutatható ki a HER2 fokozott expressziója a daganatsejtek felszínén; az immunterápia szempontjából releváns PD-L1 expresszió mértéke pedig a betegek körülbelül 80%-ánál CPS ≥ 1 .

A HER2-negatív, PD-L1-et expresszáló betegkörben a kemoterápiát az aktuális irányelvek értelmében nivolumab vagy pembrolizumab terápiával lehet kombinálni. A nivolumab a CPS ≥ 5 betegkörben rendelkezik terápiás javallattal, a pembrolizumab CPS ≥ 1 PD-L1 expresszió esetén alkalmazható az alkalmazási előírás alapján.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott terápiák közé tartozik a KBCS-szerint finanszírozott kemoterápiás rezsimek mellett a nivolumab kemoterápiával kombinációban. A hatályos hazai finanszírozási eljárásrend alapján a fluoropirimidin és platina alapú kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelés olyan, HER2-negatív, az onkoteam sebésze által irresecabilisnak tartott, előrehaladott vagy metasztatikus adenocarcinómában szenvedő, jó állapotú (ECOG 0-1) felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére alkalmazható, akik locoregionális besugárzásban részesültek, vagy arra nem alkalmasak és a daganat CPS $\geq$ 5 PD-L1-expressziót mutat. Dokumentálni szükséges a sugárkezelés elvégzését, vagy annak indokolatlanságát.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a kemoterápia kezelés a komparátor terápia a CPS $\geq$ 1 PD-L1 populációban, valamint kiegészítő elemzésben a nivolumab komparátorral is történt összevetés a CPS $\geq$ 10 PD-L1 expressziójú populációban.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő. Limitációként a TéF megjegyzi, hogy a nivolumab engedélyezett és hazánkban támogatott indikációja alapján már CPS $\geq$ 5 PD-L1 expresszió esetén adható.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló KEYNOTE-859 klinikai vizsgálatban a medián teljes túlélés végpontban többletelőny igazolódott. A KEYNOTE-859 egy jelenleg is folyamatban lévő, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, fázis III vizsgálat, amelyet 33 ország 207 centrumában végeznek. A vizsgálat célja a standard kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab hatásosságának és biztonságosságának összevetése a kemoterápia + placebo kezeléssel, az ebben az indikációban előzetesen nem kezelt, HER2-negatív, nem reszekabilis vagy metasztatikus gyomor- vagy GEJ adenokarcinómában szenvedő felnőtt betegeknél.

A vizsgálat elsődleges végpontjában a medián teljes túlélést értékelték a teljes populációban (ITT), CPS $\geq$ 1 PD-L1 és a CPS $\geq$ 10 PD-L1 populációban is.

Az ITT-populációban a medián teljes túlélés 12,9 hónap [95% CI 11,9-14,0] vs. 11,5 hónap [10,6-12,1] a pembrolizumab-csoportban és a placebocsoportban (HR 0,78 [95% CI 0,70-0,87]; p<0-0001).

A PD-L1 CPS $\geq$ 1 populációban 13,0 hónap [11,6-14,2] vs. 11,4 hónap [10,5-12,0]; HR: 0,74 [0,65-0,84]; p<0-0001). Azaz a kérelem PICO struktúrájának megfelelő populációban a medián teljes túlélést 1,6 hónappal növelte a pembrolizumab hozzáadása a kemoterápiához.

A PD-L1 CPS $\geq$ 10 populációban a medián teljes túlélés 15,7 hónap [13,8-19,3] vs. 11,8 hónap [10,3-12,7]; HR: 0,65 [0,53-0,79]; p<0-0001)

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A KEYNOTE-859 vizsgálat, valamint egy nem publikált hálózatos metaanalízis került felhasználásra az egészséggazdaságtani elemzésben.

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 doublet kemoterápiával, olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 negatív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésében, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et kerül összevetésre, illetve nivolumab + doublet kemoterápia kombinációval. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, KEYNOTE-859 vizsgálat mintáját alapul véve készítették a CPS ≥ 1 PD-L1-expressziót mutató betegek alcsoportjára vonatkozóan, illetve a nivolumab + doublet kemoterápia esetében indirekt összehasonlítások mintáját alapul véve készítették el CPS ≥ 10 mutató betegek alcsoportjára.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak hatásossági és biztonságossági bemeneti adatai a direkt összehasonlító KEYNOTE-859 vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból vették figyelembe. A nivolumab+kemoterápia komparátor esetén KEYNOTE-859 és Checkmate-649 vizsgálatokra épülő NMA hálózatos metaanalízis eredményeit használták fel. Az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak.

A további gyógyszeres kezelés költségeit hazai, finanszírozói adatforrások, a kemoterápiás kézikönyv, klinikai vizsgálat és szakértői vélemény alapján határozták meg.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pembrolizumab + kemoterápia terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,61 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a doublet kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab + kemoterápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (15 655 784 Ft/QALY).

A nivolumab+kemoterápia esetében szintén többlet-egészségnyereséget (0,06 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab + kemoterápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP egyszeresében meghatározott küszöbértéke 11 741 838 Ft /QALY).

A pembrolizumab + kemoterápia terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Keytruda gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés 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 23%, 62%, 62%, 62%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 24, 130, 130 és 130 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a pembrolizumab listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A KEYNOTE-859 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a pembrolizumab kezelés várható ciklusonkénti költsége XXX Ft (1 hét), a terápiás költsége XXX Ft 7,4 hónapra vonatkozóan. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszer törzs, illetve a Kérelmező saját becslései. Az összehasonlításra kerülő terápiák gyógyszerköltségeit bruttó nagykereskedelmi áron vették figyelembe.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező bruttó közbeszerzési árral számol, amelyet scenárió elemzés keretein belül javasolt bemutatni, azonban alapesetben a legutóbbi egészség-gazdaságtani irányelv alapján tételes finanszírozás esetén bruttó nagykereskedelmi áron kell számolni.

6.3. Költségvetési hatás

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

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező a kasszahatás elemzésbe csak a nivolumab + doublet kemoterápiát vonta be, azonban a nivolumab európai uniós engedélye a CPS $\geq$ 5 betegpopulációra korlátozódik, és a készítmény klinikai vizsgálata alapján csak a betegek 60%-nál esik a PD-L1 expresszió a CPS $\geq$ 5 tartományba.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Clinicaltrials.gov adatai alapján a fázis III-as klinikai vizsgálat befejezésének becsült időpontja 2025.03.01.

A kérelmezett indikáció a teljes, alkalmazási előírás szerinti populációt (CPS $\geq$ 1) célozza, ugyanakkor a klinikai vizsgálat adatai alapján jelentősebb mértékű többletelőny a CPS $\geq$ 10 PD-L1 expresszáló populáció esetén várható. A legfrissebb nemzetközi szakmai irányelvekben az ajánlások erőssége is ezt tükrözi, pl. NCCN CPS 1-10 közt category 2B, míg CPS $\geq$ 10 category 1 ajánlással javasolja a pembrolizumab alkalmazását.

A készítmény relatív hatásosságát a nivolumabhoz képest direkt összehasonlító vizsgálatban nem értékelték.

A benyújtott elemzésben a nivolumab + kemoterápia kombinációval történő összehasonlítás elvégzéséhez a KEYNOTE-859 és Checkmate-649 vizsgálatokra épülő NMA hálózatos metaanalízis eredményei kerültek felhasználásra, amely azonban nem került teljes terjedelmében benyújtásra, így érdemi értékelése sem kivitelezhető a Téf részéről.

Az nemzetközi irányelvek sem fogalmaznak meg választási javaslatot arra az esetre, ha mindkét kezelés feltételei teljesülnek.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező 30 éves időtávval számol, ami a betegkör 60 éves korban várható hátralévő átlagos élettartamát (17,03 év) is figyelembe véve az élethosszig tartó időtartamot is meghaladja. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező közbeszerzési árral számolt, valamint az oxaliplatin és a leucovorin Magyarországon nem támogatott. Ezen felelül modellben az Eloxatin 5mg/ml 100mg készítménnyel számol, amely az NNGYK adatbázisában nem szerepel, hazai forgalmazásának jogi helyzete nem tisztázott. Továbbá a Kérelmező külön gyógyszer költségként számolta el a, rendszerszintű támogatásban nem részesülő, kemoterápiákat.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modell nem veszi figyelembe a követő terápiák alkalmazásának életminőségre gyakorolt hatását. Azt feltételezték, hogy a későbbi kezelések csak a költségeket befolyásolják, de a szubszekvens terápiában részesülők hasznossági értéke eltérő lehet azoktól, akik nem részesültek utólagos kezelésben, különösen azért, mert a két karon különböző követő terápiákat alkalmaztak. Továbbá nem vették figyelembe, hogy a későbbi kezeléseknek milyen hatása lehet a teljes túlélésre. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a követő terápiák alkalmazásának életminőségre gyakorolt hatása egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a modellben a (959E - Rosszindulatú daganat kemoterápiája „E”) HBCs alapján számolja el a kemoterápiákat, azonban FP (5-FU + cisplatin) és CAPOX (capecitabine + oxaliplatin) mind más súlyszámúak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem megfelelő HBCs alkalmazása egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A pembrolizumab add-on kezelés alkalmazását az angol NICE 2022.08.29-i értékelésében támogatja az engedélyezett indikációnak megfelelően, a skót SMC 2022.04.08-i értékelésében korlátozással támogatja (CPS $\geq$ 10 esetén és árkritériumok teljesülésekor)

A német IQWiG 2022. márciusban közzétett véleménye szerint klinikai added benefit nem bizonyított (a CPS $\geq$ 10 populációban értékelve) a metasztatikus HER2-negatív nyelőcső- vagy GEJ adenokarcinóma elsővonalbeli kezelésében.

Az IQWiG 2024. márciusi értékelése szerint a metasztatikus HER2-negatív GEJ elsővonalbeli kezelésében a mortalitásra gyakorolt hatásosságot tekintve a pembrolizumab hozzáadott értéke jelentős (added benefit major)

9. Konklúzió

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi kemoterápiákhoz képest. A nivolumabhoz képest direkt összehasonlító vizsgálatban nem értékelték.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab+kemoterápia alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a doublet kemoterápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a doublet kemoterápia 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+kemoterápia költséghatékonyságának igazolásához. A Keytruda társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

2025. február 24.

Regisztrációs szám: T&F/136/24

8. oldal