

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1Xkészítmény 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 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 pozitív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő, előzetesen nem kezelt felnőttek,	pembrolizumab + trasztuzumab + fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia	trasztuzumab +kemoterápiás rezsimek (a hatályos finanszírozási eljárásrend szerint)	teljes túlélés, progressziómentes túlélés, objektív válaszarány, válasz időtartama, életminőség, biztonságosság

2025. február 24.

Regisztrációs szám: Téf/137/24

1. oldal

	akiknél a daganat CPS $\geq$ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et			
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 pozitív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvető, előzetesen nem kezelt felnőttek	pembrolizumab + trasztuzumab+ fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia	direkt összehasonlítás: trasztuzumab + kemoterápiával szemben	teljes túlélés (ITT, CPS $\geq$ 10 populációkban), progressziómentes túlélés, objektív válaszarány, válasz időtartama, életminőség, biztonságosság
Egészség- gazdaságtani elemzésben szereplő	lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 pozitív, a gyomor vagy a gastrooesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvető, előzetesen nem kezelt felnőttek, akiknél a daganat CPS $\geq$ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et	pembrolizumab + trasztuzumab+ fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia	trasztuzumab + Doublet kemoterápiás kezelés fluorouracil vagy kapecitabin nélkül, ciszplatinnal vagy oxaliplatinnal kombinálva (doublet chemotherapy).	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 elsővonalbana 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 $\geq$ 1.

A HER2-pozitív adenokarcinómás betegek esetében a kemoterápia mellett a trasztuzumab (Grade 2B) adása javasolt. A preferált lehetőségek közé tartozik a FOLFOX + trasztuzumab és a CAPOX + trasztuzumab.

Továbbá azon HER2-pozitív daganatok esetén, amelyeknél a CPS $\geq$ 1, javasolt a pembrolizumab hozzáadása is a trasztuzumabhoz és a kemoterápiához (Grade 2B). A preferált

lehetőségek közé tartozik a pembrolizumab plusz FOLFOX és trasztuzumab, valamint a pembrolizumab plusz CAPOX és trasztuzumab.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott terápiák közé tartozik a HBCS-szerint finanszírozott kemoterápiás rezsimek + a trasztuzumab.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a trasztuzumab+kemoterápia kezelés a komparátor terápia a CPS ≥ 1 PD-L1 populációban.

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

A rendelkezésre álló KEYNOTE-811 klinikai vizsgálatban a medián teljes túlélés végpontban többletelőny igazolódott. A KEYNOTE- 811nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, fázis III vizsgálat, amelynek célja a standard kezeléshez (SoC, azaz trasztuzumab+ kemoterápiához) hozzáadott pembrolizumab hatásosságának és biztonságosságának összevetése a SoC+ placebo kezeléssel, az ebben az indikációban előzetesen nem kezelt, HER2-pozitív, nem reszekábilis vagy metasztatikus gyomor- vagy GEJ adenokarcinómában szenvedő felnőtt betegeknek.

A KEYNOTE-811 végső lezárásának tervezett ideje 2024. december. A harmadik interim adatszárás 2023. márciusában történt, eddig az időpontig a pembrolizumab + SOC karon a medián követési idő 38,4 hónap volt.

A harmadik interim elemzés főbb eredményei: A CPS ≥ 1 PD-L1-et expresszáló populációban (N=594) a pembrolizumab + SOC terápiás karon a medián OS 20,0 hónap vs. 15,7 hónap a kontrollcsoportban. (HR=0,81 [95% CI: 0,67, 0,98]), a nominális p=0,0142), A medián PFS 10,9 hónap vs 7,3 hónap.

Janjigian YY et al, 2024. októberben publikálta a 2024.03.20. adatszárás elemzésének eredményeit a NEJM szaklapban. Az adatszárás időpontjában a medián követési idő: 50.2 hónap (31.1–64.4). A szerzők final elemzésként utalnak a közzétett eredményekre, amely alapján a teljes populációban a teljes túlélés medián 20,0 vs 16,8 hónap; HR 0,80; 95% CI, 0,67-0,94; p=0,0040 pembrolizumab és a placebo karon. ($\alpha=0,0201$ az OS szignifikanciájához). A CPS ≥ 1 érték mellett PD-L1 CPS expresszáló betegek körében a medián teljes túlélés 20,1 versus 15,7 hónap volt; HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,95; p=0,0062.

A pembrolizumab+trasztuzumab+kemoterápia kis mértékű (ESMO MCBS: 2) klinikai többletelőnyt nyújt a kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető progressziómentes túlélés és teljes túlélés végpontokon. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. (ESMO 2024.11.26-án frissítette az MCBS szerinti értékelését.)

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A KEYNOTE-811 vizsgálat 3. interim elemzésének adatai kerültek felhasználásra az egészség-gazdaságtani 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 + trasztuzumab + kemoterápia (továbbiakban SoC) alapesetben trasztuzumab + kemoterápiával kerül összevetésre. 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 (61 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, KEYNOTE-811 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el, olyan betegeknél, akik korábban ebben az indikációban nem kezelt, HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, a gyomor vagy a GEJ területén kialakult adenocarcinómában szenvedő felnőtt a betegek alcsoportjára.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a pembrolizumab+SoC, és SoC-t összevető KEYNOTE-811 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+SoC terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,53 QALY) és magasabb várható költségeket (XXXF Ft) számszerűsít a SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab+SoC 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+SoC 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 árcsökkentés mértéke XXX% (közbeszerzési áron számítva 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+SoC terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 31, 63, 63 és 63 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a pembrolizumab listaáron számított kiszárazelésekenkénti nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. A KEYNOTE-811 vizsgálatban felvett medián kezelésem töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A SoC komparátor esetén gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

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

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Clinicaltrials.gov adatai alapján a fázis III-as klinikai vizsgálat befejezésének becsült időpontja 2024.december.

A kérelem a 3. interim elemzés adatain alapul, nem vette figyelembe az időközben (2024. októberben) a Lancetben megjelent final analízist.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező közbeszerzési árral számolt, valamint az oxaliplatin és a leucovorin Magyarországon nem támogatott. Ezen felül a modellben az Eloxatin 5mg/ml 100mg készítménnyel számol, amely az NNGYK adatbázisában nem szerepel, hazai forgalmazásának jogi helyzete nem tisztázott. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az árak egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező 30 éves időtávval számol, ami a betegkör 61 éves korban várható hátralévő átlagos élettartamát (16,39 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 a modellben a (959E - Rosszindulatú daganat kemoterápiája „E”) HBCs alapján számolja el a kemoterápiákat, azonban ezen HBCs kód alapján nem is lehetne elszámolni, továbbá a beadványban minden kemoterápia más súlyszámú. 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

Az angol NICE és a skót SMC 2024. nyarán közzétett állásfoglalásában nem támogatja a Keytruda alkalmazását a kérelmezett indikációban.

A német IQWiG 2024. júniusban közzétett véleménye szerint a terápia hozzáadott értéke nem bizonyított (added benefit not proven)

9. Konklúzió

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak. Add-on kezelésként meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi trasztuzumab+kemoterápiákhoz képest, az ESMO MCBS score szerinti besorolása 2, azaz kismértékű.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab + trasztuzumab + kemoterápia alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a trasztuzumab + kemoterápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a trasztuzumab + kemoterápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XX%-os árcsökkentés lehet szükséges a pembrolizumab 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/137/24

7. oldal