

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x4 ml készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációban:

„A KEYTRUDA platina- és fluoropirimidintartalmú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló nyelőcső-carcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 10 pontszám mellett expresszál PD-L1-et”

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

A KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x4 ml készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat megegyezik a kérelmezett indikációval. A készítmény törzskönyvezett továbbá melanoma, nem kisesejtes tüdő carcinoma (NSCLC), klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL), urothelialis carcinoma, fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (HNSCC), vesesejtes carcinoma (RCC), magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) vagy mismatch repair deficiens (MMR-d) carcinomák, tripla negatív emlőrák (TNBC), endometrium carcinoma (EC), cervix carcinoma, gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinoma, továbbá epeúti carcinoma (BTC) indikációkban.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	platina- és fluoropirimidintartalmú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott	pembrolizumab + platina + fluoropirimidin	- nivolumab + platina + fluoropirimidin - platina + fluoropirimidin	OS, PFS, ORR, DOR, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	nem reszekábilis vagy metasztatizáló nyelőcső-carcinómában szenvedő, előzetesen nem kezelt felnőttek, akiknél a daganat CPS ≥ 10 pontszám mellett expresszál PD-L1-et	pembrolizumab (200 mg, legfeljebb 35 ciklus) + 5-fluorouracil (800 mg/m ² az 1-5 napon) + ciszplatín (80 mg/m ² az 1. napon)	placebo (legfeljebb 35 ciklus) + 5-fluorouracil (800 mg/m ² az 1-5 napon) + ciszplatín (80 mg/m ² az 1. napon)	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			fluorouracil (800 mg/m ² az 1-5 napon) + ciszplatín (80 mg/m ² az 1. napon)	

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER2 negatív nyelőcső daganat esetén első vonalban platina és fluoropirimidin tartalmú kemoterápiás kezelés alkalmazása javasolt. Adenokarcinóma esetén a kemoterápiás kezelés kiegészítendő nivolumabbal PD-L1 CPS ≥ 5 esetén, vagy pembrolizumabbal CPS ≥ 10 esetén. Laphámrák esetén kemoterápiás kezelés kiegészítendő pembrolizumabbal CPS ≥ 10 esetén, vagy nivolumabbal PD-L1 TPS ≥ 1 esetén, továbbá ez utóbbi esetben nivolumab-ipilimumab kombináció is alkalmazható.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kemoterápiával kombinációban, első vonalas kezelésként alkalmazott nivolumab 2024.01.01 óta tételesen támogatott mind az AC (8/f1 tételes pont), mind az SCC (8/d6) indikációkban.

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab egyedi méltányosság keretében érhető el.

Nyelőcsődaganat indikációban hazánkban ciszplatin, carboplatin, fluorouracil, doxorubicin, bleomycin, vincristin, epirubicin, metotrexát, kalcium-folinát és dexrazoxan tartalmú kemoterápiás kezelések érhetőek el támogatottan.

A TéF kiemeli, hogy a támogatással bíró kemoterápiás protokollok fluorouracil, carboplatin, doxorubicin, epirubicin, metotrexát és dexrazoxan komponensei indikáción túli alkalmazásnak számítanak, NNGYK engedélyhez kötöttek.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a ciszplatin + 5-FU kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével nem teljeskörű. Tekintettel arra, hogy a kérelmezett indikációban a nivolumab 2024.01.01 óta támogatott, így elsődleges komparátornak a nivolumab + kemoterápia kezelés tekinthető.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az elemzés alapjául szolgáló KEYNOTE-590 klinikai vizsgálatban a ciszplatin és a fluorouracil dózisa eltér a hazánkban nyelőcsőrák indikációban alkalmazható, ciszplatin és fluorouracil tartalmú kemoterápiás protokollok (CDDP + 5FU, CDDP + 5FU/B) dózisaitól.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A pembrolizumab + kemoterápia kezelés hatásosságát és biztonságosságát előrehaladott nyelőcsőrák első vonalas terápiájaként a KEYNOTE-590 vizsgálatban elemezték, mely egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, fázis III. vizsgálat 749 résztvevővel. A betegek 1:1 arányban részesültek kemoterápia (ciszplatin + 5-fluorouracil) mellett pembrolizumab vs. placebo kezelésben. A primer végpontok a következők voltak:

- OS a nyelőcső SCC PD-L1 CPS ≥ 10 csoportban
- OS és PFS a nyelőcső SCC csoportban
- OS és PFS a PD-L1 CPS ≥ 10 csoportban

- OS és PFS a teljes betegcsoportban

Eredmények: 22,6 hónap medián követési idő mellett az OS a nyelőcső SCC PD-L1 CPS ≥ 10 csoportban 13,9 vs. 8,8 hónap volt (HR: 0,57; 95%CI: 0,43-0,75; $p < 0,0001$), a nyelőcső SCC csoportban 12,6 vs. 9,8 hónap (HR: 0,72; 95%CI: 0,60-0,88; $p = 0,0006$), a PD-L1 CPS ≥ 10 csoportban 13,5 vs. 9,4 hónap (HR: 0,62; 95%CI: 0,49-0,78; $p < 0,0001$), a teljes betegcsoportban 12,4 vs. 9,8 hónap (HR: 0,73; 95%CI: 0,62-0,86; $p < 0,0001$). A PFS a nyelőcső SCC csoportban 6,3 vs. 5,8 hónap volt (HR: 0,65; 95%CI: 0,54-0,78; $p < 0,0001$), a PD-L1 CPS ≥ 10 csoportban 7,5 vs. 5,5 hónap (HR: 0,51; 95%CI: 0,41-0,65; $p < 0,0001$), a teljes betegcsoportban 6,3 vs. 5,8 hónap (HR: 0,65; 95%CI: 0,55-0,76; $p < 0,0001$).

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok
 Az elemzésben a KEYNOTE-590 vizsgálat eredményei kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A pembrolizumab, 5-FU és ciszplatin gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Adagolás	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg
Keytruda 25mg/ml 1x4ml	200 mg Q3W	XXX Ft	XXX Ft	XXX
5-Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml 5x10 ml	800 mg/m ² Q3W, Day 1-5	1 855 Ft	2 045 Ft	0,82
Cisplatin Sandoz 0,5 mg/ml 1x100 ml	80 mg/m ² Q3W	2 163 Ft	2 376 Ft	48

Forrás: Téf saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a pembrolizumab + SoC terápia alapesetben az SoC-vel, illetve egy kemoterápiás kosárral kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 40 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve az élethosszig tartóan időtávon túl.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, KN-590 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a PD-L1+, illetve ESCC, Adenocarcinoma, betegek alcsoportjára külön-külön, valamint a teljes populációra (All).

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a pembrolizumabot, és az SoC-t összevető KEYNOTE-590 vizsgálatból, a hasznossági adatok szintén az előbbi klinikai 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 terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY)

magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke 15 655 784 Ft/QALY).

A pembrolizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a pembrolizumab gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, a publikus termelői áron számított árcsökkenés mértéke XXX% (a közbeszerzési nagykereskedelmi ár arányában számított árcsökkenés mértéke legalább XXX%).

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy saját, epidemiológiai adatokkal támogatott adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a pembrolizumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére rendre 43 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Keytruda közbeszerzési áron számított, kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A KN-590 vizsgálatban felvett medián kezelésemellett a pembrolizumab kezelés várható ciklusonkénti költsége XXX Ft (3 hét), a terápiás költsége XXX Ft 8,6 ciklusra vonatkozóan. Az SoC-vel összesített terápiás költség az aktív karon XXX Ft. A komparátor karon az SoC összesített terápiás költsége XXX Ft 5,9 ciklusra 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.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az SoC terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Keytruda (add-on) támogatásba vételét is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás összesen XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Tekintettel arra, hogy a kérelmezett indikációban a nivolumab 2024.01.01 óta támogatott, így elsődleges komparátornak a nivolumab + kemoterápia kezelés tekinthető.

- SCC indikációban a pembrolizumab+kemoterápia és a nivolumab+kemoterápia kezelések korlátozottan összehasonlíthatók: a pembrolizumab esetben a teljes szövettani mintában nézik a PD-L1 expressziót (CPS, Combined Positive Score), míg a nivolumab esetében csak a tumorsejteken (TPS, Tumor Proportion Score), így a két pontszám alapján kiválasztott betegpopulációk nem összevethetők.
- AC indikációban a nivolumab+kemoterápia kezelés $CPS \geq 5$ esetén, a pembrolizumab+kemoterápia $CPS \geq 10$ esetén alkalmazható.
- A két kezelés relatív hatásosságára vonatkozóan direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. Publikált indirekt összevetés is korlátozottan érhető el, ami alapján a két kezelés között szignifikáns hatásosságbeli különbség nem valószínűsíthető.

- A nemzetközi irányelvek sem tesznek választási javaslatot arra az esetre, ha mindkét kezelés feltételei teljesülnek.

A KEYNOTE-590 klinikai vizsgálatban a betegek legfeljebb 35 ciklus pembrolizumab terápiában részesülhettek.

A KEYNOTE-590 klinikai vizsgálatban, a CPS ≥ 10 betegcsoportban az adenokarcinómában szenvedő és a nem ázsiai alcsoportokban a teljes túlélésbeli eredmények nem tértek el szignifikánsan a pembrolizumab és placebo csoportokban.

A KEYNOTE-590 klinikai vizsgálatban a ciszplatin és a fluorouracil dózisa eltér a hazánkban nyelőcsőrák indikációjában alkalmazható, ciszplatin és fluorouracil tartalmú kemoterápiás protokollok (CDDP + 5FU, CDDP + 5FU/B) dózisaitól.

A ciszplatin, karboplatin, oxaliplatin, továbbá a fluorouracil szerepel az NNGYK kontingens engedélyt kapott készítményeinek listáján 2024-ben.

A KEYNOTE-590 klinikai vizsgálatban a pembrolizumabot ciszplatin+fluorouracil kemoterápiákkal kombinációban alkalmazták, ugyanakkor az alkalmazási előírás a kemoterápiákra vonatkozóan tágabb körű indikációt tartalmaz.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező komparátorválasztása nem volt teljeskörű, a kérelmezett indikációban a nivolumab támogatott, így elsődleges komparátornak a nivolumab + kemoterápia kezelés tekinthető. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az elemzés eredményeit jelentős bizonytalansággal terheli.

A hatásossági adatok alapjául szolgáló klinikai vizsgálatokban a minimum követési idő 22,6 hónap volt a KN-590 klinikai vizsgálatban, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 40 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező.

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. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása valószínűleg nem jelentős.

A nemkívánatos eseményeknek az ICER-re gyakorolt hatása bizonytalan, mivel a modellben csak a KEYNOTE-590 résztvevőinek legalább 5%-át érintő, 3+ fokozatú mellékhatásokhoz kapcsolódó költségek szerepeltek, ami alábecsülheti a ritka nemkívánatos események hatását. Továbbá azt feltételezték, hogy minden AE csak egyszer fordulhat elő a 40 éves időtávon. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és egészségnyereséget befolyásoló tényező, melynek hatása valószínűleg nem jelentős.

A publikált hasznossági értékek alapján PFS állapothoz *0,804 hasznossági értéket rendeltek*, amely magasabb, mint az általános populáció 0,774 hasznossági értéke a 60-69 évesek korosztályában (Sullivan et al; 2011). Ez a gyakorlat ellentmondásos, mert a nyelőcső-carcinómában szenvedőknek nincs jobb életminőségük, mint az általános populációnak. Az azonosított limitáció számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget befolyásoló tényező, a költséghatékonysági eredményekre érdemleges hatása nincs.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE (2021.10.20) javasolta, az **SMC** (2022.05.09) 2 éves STOP szabály mellett a készítmény támogatását.

Az IQWiG (2022.04.01) a megfelelő komparátor terápiának SCC indikációban a ciszplatin + fluorouracil terápiát, AC indikációban a platina- és fluoropirimidin alapú kombinált kemoterápiát (a kezelőorvos választása szerint) tartotta. SCC indikációban a megjelölt terápiákhoz képest jelentős hozzáadott értéket állapított meg, ugyanakkor AC indikációban a hozzáadott érték nem bizonyított.

A HAS (2022.02.07) javasolta a készítmény támogatását, a klinikai hasznát jelentősnek (*important*) véleményezte, a hozzáadott értékét a platina + fluoropirimidin alapú kemoterápiához képest mérsékeltnak (*III, modéré*) véleményezte.

Az NCPE (2022.12.21) költséghatékonyság hiányában nem javasolta a készítmény támogatását.

A CDA-AMC (2021.12.20) az alábbi feltételekkel javasolta a készítmény támogatását:

- platina és fluoropirimidin alapú kemoterápiával kombinációban
- jó performance státusz esetén
- ha a beteg korábban nem részesült immunterápiában
- a terápiás válasz ellenőrzése 2 havonta
- progresszióig, elfogadhatatlan toxicitásig vagy legfeljebb 24 hónapig (35 alkalom)
- árcsökkentés mellett

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a pembrolizumab + kemoterápia kezelés közepes mértékű (ESMO MCBS: 4) klinikai többletelőnyt nyújt a kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető OS ÉS PFS végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Keytruda alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az SoC komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az SoC komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között publikus termelői áron legalább XXX árcsökkentés lehet szükséges a Keytruda költséghatékonyságának igazolásához (a közbeszerzési nagykereskedelmi ár arányában számított árcsökkentés mértéke legalább XXX). A Keytruda társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A komparátorválasztás limitációja miatt jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott.

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