

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya

A kérelem a **Jemperli 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

A JEMPERLI karboplatinval és paklitaxellel kombinálva első vonalbeli kezelésre javallott szisztémás kezelésre alkalmas felnőtteknél mismatch repair deficiens (MMR-d) vagy magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) primer előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére.

A készítmény hatóanyaga, az L01FF07 ATC-kódú **dosztaurimab**, mely jelenleg nem támogatott.

A Jemperli 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„A JEMPERLI karboplatinval és paklitaxellel kombinálva első vonalbeli kezelésre javallott szisztémás kezelésre alkalmas felnőtteknél primer előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére.

A JEMPERLI monoterápiaként mismatch repair deficiens (MMR-d) vagy magas mikroszatellitainstabilitású (MSI-H) kiújuló vagy előrehaladott endometrium carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a betegség bármilyen, platina tartalmú kemoterápiás kezelés alatt, vagy azt követően progressziált.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	szisztémás kezelésre alkalmas mismatch repair deficiens (MMR-d) vagy magas	dosztaurimab + kemoterápia az alábbiak szerint:	kemoterápia az alábbiak szerint:	teljes túlélés (OS) progressziómentes túlélés (PFS) életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) primer előrehaladott vagy kiújuló	500 mg dosztaurimab + karboplatin (AUC 5 mg/ml/perc) és paklitaxel (175 mg/m ²) az első 6 ciklusban (egy ciklus 21 napos), majd pedig 6 hetente 1000 mg dosztaurimab	karboplatin (AUC 5 mg/ml/perc) és paklitaxel (175 mg/m ²) az első 6 ciklusban (egy ciklus 21 napos)	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	endometrium carcinómában szenvedő felnőttek			

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 szakértői összefoglalók és nemzetközi irányelvek alapján a kérelmezett indikációnak megfelelő, III.-IV. stádiumú vagy rekurrens endometrium carcinomában szenvedő betegek kezelésére jelenleg szisztémás kezelések +/- sugárterápia állnak rendelkezésre.

A szisztémás kezelések a következők lehetnek: kemoterápia, immunterápiás lehetőségek (bevacizumab, dosztarlimab, durvalumab, durvalumab+olaparib, pembrolizumab, trasztuzumab).

Az ESGO-ESTRO-ESP 2025-ös irányelve szerint dMMR tumor esetében immuncheckpoint-gátló + karboplatin és paklitaxel kemoterápiás kezelést, majd ezt követően immuncheckpoint-gátló kezelést kell felajánlani a betegek számára. Az immuncheckpoint-gátló lehet pl. dosztarlimab, durvalumab vagy pembrolizumab (I, A).

A NCCN 2.2026. irányelve a category 1-es ajánlással javasolja a dosztarlimabot egyéb immunterápiák mellet (durvalumab, pembrolizumab) a kérelmezett indikációnak megfelelő betegcsoportban. Alacsonyabb fokozatú ajánlással említi még a bevacizumab, trasztuzumab, kemoterápia kezeléseket.

Az ESMO 2022-es irányelvének készítésekor az immunterápiák nagy része még kísérleti fázisban volt, így az új immunterápiás lehetőségek részben szerepelnek az ajánlások között.

Hazai irányelv, finanszírozási eljárásrend nem áll rendelkezésre.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg kemoterápiás kezelések, mint pl. a karboplatin + paklitaxel (OENO: 7099) támogatottak.

A durvalumab és a pembrolizumab támogatási kérelmének elbírálása folyamatban van.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a kemoterápia a komparátor terápia.

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 RUBY vizsgálatban a dosztarlimab és karboplatin + paklitaxel kombináció hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták primer előrehaladott vagy kiújuló endometriummrákban szenvedő felnőttek körében, placebo és karboplatin + paklitaxel kompartárral szemben. A dMMR/MSI-H alcsoportban 118 fő volt.

A progressziómentes túlélés (PFS) végponton (dMMR/MSI-H alcsoport, első adatzárás) statisztikailag szignifikáns előny igazolódott a dosztarlimab javára:

- HR: 0,28 (CI95%: 0,16–0,50; p<0,001)
- 24 hónapos PFS – dosztarlimab: 59,3% (CI95%: 44,9–71,1) vs. placebo: 11,9% (CI95%: 4,6–22,9),
- medián PFS – dosztarlimab karon nem érték el, a placebo karon 7,7 hó volt.

A teljes túlélés (OS) végponton a kérelmezett alcsoport esetében előre meghatározott, feltáró elemzés készült. Az eredmények alapján a dosztaarlimab előnyösebbnek tűnik az önmagában alkalmazott kemoterápiához viszonyítva, az eredmény statisztikailag nem szignifikáns, mivel nem végeztek hipotézisvizsgálatot a teljes túlélésre vonatkozóan a dMMR/MSI-H populációban. A második adatzáráskor az OS adatok 40%-os érettséget mutattak:

- HR=0,32 (CI95%: 0,17-0,63, nominális p=0,0002),
- 24 hónapos OS – dosztaarlimab: 82,8% (CI95%: 69,5-90,7) vs. placebo: 57,5% (CI95%: 44,4-68,6),
- medián OS – dosztaarlimab karon nem érték el, a placebo karon 31,4 hónap volt.

Az életminőségre vonatkozó eredmények leíró jellegűek.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a RUBY vizsgálat adatai kerültek felhasználásra.

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 dosztaarlimab + karboplatin + paklitaxel (továbbiakban dosztaarlimab + kemoterápia) a karboplatin + paklitaxel (továbbiakban kemoterápia) kezeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 19 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (64 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben vizsgált célpopuláció szűkebb, mint a forgalomba hozatali engedélyben foglalt terápiás javallat, ugyanakkor megegyezik az indikáció engedélyezésének alapjául szolgáló betegkörrel.

5.2. Az Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a dosztaarlimab hatóanyagot a kemoterápiás kezeléssel összevető RUBY vizsgálatból, a hasznossági adatok 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 dosztaarlimab + kemoterápia esetében többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 19 éves időtávon. Ennek megfelelően a dosztaarlimab + kemoterápia terápia alapesetben számított ICER-e alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke.

A dosztaarlimab + kemoterápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Jemperli gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező betegszám becslése epidemiológiai adatokon alapszik, mely alapján a teljes kezelt betegszám a dosztařlimab + kemoterápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Jemperli 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény listaáron számított kiszerelesenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, az alkalmazási előírásban szereplő dózisokkal számolva az első 6 ciklusban ciklusonként (3 hetente) XXX Ft, míg a további ciklusokban (6 hetente) XXX Ft. A valós gyakorlat jobb leképezéséhez az elemzésben figyelembevételre került a RUBY vizsgálatban megfigyelt terápián töltött idő, továbbá a monoterápia időszakára a RUBY vizsgálat alapján XXX%-os relatív dózisintenzitás is.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a dosztařlimab + kemoterápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft és XXX Ft). A kemoterápia komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Kérelmezett indikáció

Megjegyzendő, hogy a kérelmezett indikáció a jelenleg engedélyezett teljes populáció (endometrium carcinoma, 1. vonalas kezelés) egy alcsoportját (dMMR/MSH-I endometrium carcinoma, 1. vonalas kezelés) képezi, melyet korábban önmagában is engedélyeztek.

Vizsgálati eredmények

A teljes túlélésre vonatkozó eredmények éretlenek, valamint a kérelmezett alcsoport esetében nem készült statisztikai hipotézis vizsgálat. Bár a dosztařlimab előnyösebbnek tűnik a kemoterápiával szemben, az eredmények bizonytalanságát fokozza a követő terápiák alkalmazása.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 2029. június 30-ig fogja benyújtani az EMA-hoz a teljes túlélés végső elemzését engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES - post authorisation efficacy study) keretében.

A teljes populáció teljes túlélésére vonatkozó eredmények néhány vizsgált alcsoportban nem voltak konzisztensek (pl. földrajzi régiók, betegség stádiuma).

Kezelés időtartama

Nem vizsgálták, így nem áll rendelkezésre információ arra vonatkozóan, hogy egy rövidebb kezelési idő milyen mértékű egészségnyereséget biztosítana.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, hogy az OS adatok extrapolációjához alkalmazott eloszlás választása nem kellő megalapozottságú; illetve a modellezett karok összefűzése torzíthatja a túlélési görbéket és minden további rá épülő számítást. Ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a TTD adatok extrapolációja nem a legmegfelelőbb eloszlásokkal történt; a nem megfelelő választás torzíthatja a túlélési görbéket és minden további rá épülő számítást. Ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget nem befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a KM görbék nyersen kerültek felhasználásra a modell becslésében. Ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget nem befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, ahogyan azt a PSA eredménye is mutatja a kérelmezett termék ICER értéke a küszöbértékre esik. Ennek köszönhetően a statisztikai elemzések elkerülhetetlen bizonytalansága is képes lehet egy olyan torzításra, amely módosítja a költség-hatékonysági konklúziót.

8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint a dosztarlimab + kemoterápia közepes mértékű klinikai többletelőnyt nyújt a kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető progressziómentes túlélés végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. Megjegyzendő, hogy a teljes túlélés végponton is előnyösebbnek mutatkozott a dosztarlimab, bár a kérelmezett indikációnak megfeleltethető alcsoportban a teljes túlélésre vonatkozóan nem készült statisztikai hipotézis vizsgálat.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, részleges kielégítetlen terápiás szükséglet azonosítható a terápiás területen elérhető kemoterápiás kezelések következtében.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a dosztarlimab + kemoterápiával kombinálva többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a kemoterápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a kemoterápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költség-hatékony. A Jemperli 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi miatt:

- az adatok éretlensége miatt a teljes túlélés hosszútávú becslése bizonytalansággal terhelt, így az egészségnyereség mértéke és ennek következményeként a



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 442

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

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

költséghatékony ár széles intervallumban mozog, pontos meghatározása korlátokba ütközik.

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a RUBY klinikai vizsgálat teljes túlélés végponton elért végső eredményeinek megjelenésekor. A forgalomba hozatali engedély jogosultja részéről 2029. június 30-ig szükséges benyújtani az Európai Gyógyszerügynökséghez (EMA-hoz) a teljes túlélés végső elemzését az engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES) keretében.