

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya és benyújtója

A kérelem a **Imfinzi 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Az IMFINZI FLOT kemoterápiával kombinálva neoadjuváns és adjuváns kezelésként, ezt követően IMFINZI monoterápiás adjuváns kezelésként javallott felnőtteknél a reszekálható gyomor- vagy gyomor-nyelőcső átmenet adenocarcinoma kezelésére.”

A készítmény hatóanyaga az **L01FF03 (L01XC)** ATC-kódú **durvalumab**, mely jelenleg támogatott hatóanyag tételes támogatási kategóriában a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 8/a10. és a 8/a13. pontján a tüdőrák terápiás területén.

A **Imfinzi 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

Gyomor- vagy gyomor-nyelőcső átmenet adenocarcinoma (GC/GEJC)

„Az IMFINZI FLOT kemoterápiával kombinálva neoadjuváns és adjuváns kezelésként, ezt követően IMFINZI monoterápiás adjuváns kezelésként javallott felnőtteknél a reszekálható gyomor- vagy gyomor-nyelőcső átmenet adenocarcinoma kezelésére.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Felnőtt, reszekálható gyomor- vagy gyomor-nyelőcső átmenet adenocarcinomával diagnosztizált betegpopuláció.	Durvalumab Adagolás: 1500 mg FLOT kemoterápiával kombinálva 4 hetente, a műtét előtt legfeljebb 2 ciklusban, ezután 1500 mg FLOT kemoterápiával kombinálva 4 hetente, legfeljebb 2 ciklusban, majd monoterápiában 1500 mg 4 hetente legfeljebb 10 ciklusban, azaz a műtét után összesen legfeljebb 12 ciklusban.	FLOT kemoterápia Adagolás: oxaliplatin: 85,0 mg/m ² , docetaxel: 50,0 mg/m ² , calcium folinate: 200,0 mg/m ² , fluorouracil: 2600,0 mg/m ²	Esemény mentes túlélés (EFS) Teljes túlélés (OS) Patológiai komplett választ elérők aránya (pCR) Biztonságosság

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált MATTERHORN vizsgálat Fázis III, randomizált, placebo-kontrollált	18.életévét betöltött, GC/GEJC betegek	Durvalumab Adagolás: 1500 mg FLOT kemoterápiával kombinálva 4 hetente, a műtét előtt legfeljebb 2 ciklusban, ezután 1500 mg FLOT kemoterápiával kombinálva 4 hetente, legfeljebb 2 ciklusban, majd monoterápiában 1500 mg 4 hetente legfeljebb 10 ciklusban, azaz a műtét után összesen legfeljebb 12 ciklusban.	FLOT kemoterápia Adagolás: oxaliplatin: 85,0 mg/m², docetaxel: 50,0 mg/m², calcium folinate: 200,0 mg/m², fluorouracil: 2600,0 mg/m²	Elsődleges hatásossági végpont: EFS Fő másodlagos hatásossági végpontok: OS, pCR Biztonságossági végpontok: AE, laborparaméterek, vitális jelek, EKG, WHO/ECOG PS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Felnőtt, reszekálható gyomor- vagy gyomor-nyelőcső átmenet adenocarcinomával diagnosztizált betegpopuláció.	Durvalumab Adagolás: 1500 mg FLOT kemoterápiával kombinálva 4 hetente, a műtét előtt legfeljebb 2 ciklusban, ezután 1500 mg FLOT kemoterápiával kombinálva 4 hetente, legfeljebb 2 ciklusban, majd monoterápiában 1500 mg 4 hetente legfeljebb 10 ciklusban, azaz a műtét után összesen legfeljebb 12 ciklusban	FLOT kemoterápia Adagolás: oxaliplatin: 85,0 mg/m², docetaxel: 50,0 mg/m², calcium folinate: 200,0 mg/m², fluorouracil: 2600,0 mg/m²	Esemény nélküli túlélés (EFS): - Kiújulásig eltelt idő (TFR) - Halálozásig eltelt idő (TTDeath) Kiújulás utáni túlélés (PRS)

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 megjelölt indikációban az európai ajánlás szerint a kemoterápia, GEJC esetén a kemoradioterápia és adjuváns nivolumab alkalmazható.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a kemoterápia támogatott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező egészség-gazdaságtani elemzésében a FLOT kemoterápiás protokoll 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 Kérelmező a durvalumab + FLOT kezelésrelatív hatásosságát és biztonságosságát a standard FLOT kemoterápiás protokollhoz hasonlítva a MATTERHORN vizsgálat adatai alapján mutatta be.

A MATTERHORN, fázis III, kétkarú, multicentrumos, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatba olyan 948 felnőtt beteg került bevonásra, akiknél resecabilis GEJC/GC adenocarcinómát igazoltak. Az elsődleges végponton a durvalumab hozzáadása a FLOT kemoterápiához statisztikailag szignifikánsan jobb eseménymentes túlélést eredményezett. A kétéves eseménymentes túlélési ráta (Kaplan–Meier-becslés) a 67,4% vs. 58,5% volt. (HR: 0,71; 95% CI: 0,58 – 0,86; $p < 0,001$).

A kétéves teljes túlélési ráta 75,7% vs. 70,4% volt a durvalumab+ FLOT és a placebo+FLOT kezelési karokon.

A MATTERHORN vizsgálat végső elemzéseinek teljes túlélésre (OS) vonatkozó eredményei az ESMO 2025. évi kongresszusán kerültek bemutatásra (data cut-off: 2025. szeptember 01.). A durvalumab + FLOT kezelés statisztikailag szignifikáns mértékben javította a túlélést a placebo + FLOT kemoterápiához képest: HR: 0,78; (95% CI: 0,63 – 0,96; $p = 0,021$), de a medián értéket egyik karon sem érték el. A leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt. Immunmediált nemkívánatos esemény a durvalumab aktív karon 110 betegnél (23,2%), míg a placebo karon 34 betegnél (7,2%) fordult elő.

A rendelkezésre álló MATTERHORN klinikai vizsgálatban az eseménymentes túlélés (EFS) végpontonban többletelőny igazolódott, amely alapján az ESMO a potenciálisan kuratív setting („form 1a”) szerint értékelve a legmagasabb „A” score minősítést adta a terápiának a kérelmezett indikációban.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a MATTERHORN 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 perioperatív durvalumab + FLOT terápia alapesetben a FLOT terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4,35 hetes ciklushosszal 39 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (61 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a perioperatív durvalumab + FLOT terápiát a FLOT terápiával összevető MATTERHORN vizsgálatból, 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 perioperatív durvalumab + FLOT terápia esetében többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a perioperatív FLOT terápiával, mint komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 39 éves időtávon. Ennek megfelelően a perioperatív durvalumab + FLOT terápia alapesetben számított ICER értéke magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP egyszeresében meghatározott küszöbérték.

A perioperatív durvalumab + FLOT terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az esemény nélküli túlélés (event-free survival, EFS) állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a perioperatív durvalumab + FLOT terápia akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke a kérelmezői alapeset alapján 39 éves időtávon 31,3%. A Technológia-Értékelő Főosztály által készített alternatív alapesetben 20 éves időtávon hazai körülmények között legalább 39%-os árcsökkenés lehet szükséges a perioperatív durvalumab + FLOT terápia költséghatékonyságának igazolásához.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmazott, a teljes kezelésbe vonható betegszám évente XXX fő, amelyből támogató döntés esetén a perioperatív durvalumab + FLOT terápia esetében, a piaci felfutást is figyelembe véve a döntést követő évekre rendre XXX, XXX, XXX, illetve XXX fő kezelése várható. A Kérelmező a beadványban a perioperatív durvalumab + FLOT terápia társadalombiztosítási befogadását követően a várható piaci átrendeződést is megbecsülte, mely az 1-4 évben XXX% - XXX% -XXX% -XXX%.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Imfinzi 50 mg/ml koncentrátnum oldatos infúzióhoz listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft.

A komparátor a perioperatív FLOT terápia esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség.
A perioperatív FLOT gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

2. táblázat: A durvalumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség*
Imfinzi 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x120mg injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Imfinzi 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x500mg injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

*TÉF saját becslése az Imfinzi alkalmazási előírás alapján adható maximális adagra vonatkozóan

A Technológia-Értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy Kérelmező ismertette beadványában az 1x120mg -os kiszerelés költségeit, de ez a jelenlegi elemzés során nem került figyelembevételre, mivel a kérelem kizárólag az Imfinzi 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x500mg injekciós üvegben készítmény befogadására irányul.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a küszöbérték számításához a szükséges egy főre jutó GDP adat változott a beadvány benyújtása óta.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a perioperatív durvalumab + FLOT piaci terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A teljes jelenlegi piac költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX és XXX Ft.

A Technológia-Értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a perioperatív durvalumab+FLOT és a perioperatív + FLOT terápiák között jelentősen eltér a követő terápiák eloszlása. A perioperatív durvalumab+FLOT terápia után a betegeknek nagyon kis százaléka részesül immun terápiában követő terápiaként, ezzel ellentétben a perioperatív + FLOT terápia után a betegek jelentős százaléka pembrolizumabot kap követő terápiaként. A pembrolizumab elkerülése a követő terápiában jelentős megtakarításokat realizál és ez magyarázza a nettó és bruttó kassza eltérését.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A beadvánnyal kapcsolatosan érdemi orvosszakmai limitáció nem került azonosításra.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott elemzés számszerűsíthető és érdemleges változást okozó limitációja az időtáv.

A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a terminális ellátás költségeit hazai szakértői vélemény eredményei alapján kalkulálja, melynek dokumentuma nem került benyújtásra a kérelemhez. A háttérinformációk nélkül hiányos, tekintettel arra, hogy a legutóbb érvényben lévő egészség-gazdaságtani irányelv ^{Hiba! A könyvjelző nem létezik.} Ajánlás 7.2 pontja szerint: „Szakértői becslés alkalmazása esetén ajánlott a szakértő

orvosok megnevezése, szakképzettségének, munkahelyének és beosztásának pontos ismertetése az interjú során feltett kérdések ismertetése és a kapott válaszok bemutatása.”

A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező beadványában a Hospice ellátás, Otthoni szakápolás és a Krónikus ápolás tételeknél bemutatott XXX% -XXX% és XXX%-os betegarányok esetében szintén nem került feltüntetésre forrásmegjelölés. Az így feltüntetett adatok a háttérinformációk nélkül hiányosak, tekintettel a fent említett egészség-gazdaságtani irányelv ^{Hiba! A könyvjelző nem létezik.} Ajánlás 7.2 pontja alapján.

7.3. Költségvetési-hatás becslés limitációi

A Technológia-Értékelő Főosztály egy nem számszerűsíthető limitációt azonosított a költségvetési hatás becslésben, miszerint a Kérelmező a klinikai vizsgálat adataira hivatkozva becsülte meg a követő terápiák hazai megoszlását. Nem áll rendelkezésre adat arra vonatkozóan, hogy a kérelem pozitív elbírálása milyen hatást gyakorol majd a hazai klinikai gyakorlatban a terápiás szekvenciákra. Ezek figyelembevételével a Technológia-Értékelő Főosztály ugyan elfogadja a kasszahatás becslést, de azt bizonytalanságokkal terheltnek tekinti.

8. Konklúzió

A MATTERHORN vizsgálat adatai alapján a durvalumab + FLOT terápia klinikai többletelőnyt nyújt a FLOT kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető eseménymentes túlélés végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján a perioperatív durvalumab + FLOT terápia alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsíthető a perioperatív FLOT terápia, mint komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a perioperatív durvalumab + FLOT terápia a komparátorral szemben hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony.

A Technológia-Értékelő Főosztály által készített alternatív alapesetben 20 éves időtávon hazai körülmények között legalább 39%-os árcsökkentés lehet szükséges a perioperatív durvalumab + FLOT terápia költséghatékonyságának igazolásához.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

A perioperatív durvalumab + FLOT terápia társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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