

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

A kérelmező a nevezett termék közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén, speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás** alá eső támogatását kéri a következő **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton:

„A KEYTRUDA monoterápiában MSI-H vagy MMR-d colorectalis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, metasztatizáló colorectalis carcinoma első vonalbeli kezelése.”

A készítmény hatóanyaga, az L01FF02 ATC-kódú **pembrolizumab**, mely jelenleg tételesen támogatott az alábbi indikációkban: 7/b15: relabáló/refrakter krónikus Hodgkin-limfóma másod- és többedvonalas kezelése; 8/a7: nem kissejtes-tüdőrák (NSCLC) a finanszírozási eljárásrendben meghatározottak szerint; EGFR és ALK negatív NSCLC első vonalas kezelése; 14: előrehaladott melanóma; 14/a: melanóma adjuváns kezelése.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a pembrolizumab esetében támogatásba vételi eljárás van folyamatban az alábbi indikációkban: metasztatikus tripla-negatív emlőrák elsővonalas kezelése (AT011/250/2022), relabáló/refrakter krónikus Hodgkin-limfóma ASCT utáni vagy harmadvonalas kezelése (AT011/326/2022).

A Keytruda 25mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírásában a kérelmezett indikációnak megfeleltethető terápiás javallat a következő:

Magas mikroszatellita instabilitású (MSI-H) vagy mismatch repair deficiens (MMR-d) carcinomák: Colorectalis carcinoma (CRC):

A KEYTRUDA monoterápiában MSI-H vagy MMR-d colorectalis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, az alábbiak szerint:

- metasztatizáló colorectalis carcinoma első vonalbeli kezelése

A Keytruda egyéb indikációit a részletes értékelésben mutatjuk be.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	MSI-H vagy MMR-d metasztatikus colorectalis carcinomában szenvedő, korábban	pembrolizumab 200 mg i.v. 3 hetente	fluoropirimidin (5-FU/kapecitabin) alapú kemoterápia: deGramont/ FOLFOX /FOLFIRI/FOLFIRINOX/XELOX kemoterápia+/-bevacizumab (anti-VEGF)*; kemoterápia+/cetuximab/panitumumab (anti-EGFR)#;	PFS, OS, biztonságosság, életminőség

	nem kezelt felnőttek		raltitrexed	
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	A kérelmezett indikációval megegyezik (Keynote-177 vizsgálat betegei)	kérelmezett indikációval megegyezik	Keynote-177: FOLFOX; FOLFOX + bevacizumab; FOLFOX + cetuximab; FOLFIRI; FOLFIRI + bevacizumab; FOLFIRI + cetuximab	PFS, OS, PFS2, ORR, biztonságosság, életminőség
			hálózatos metaanalízis: XELOX; FOLFOX + panitumumab; XELOX + bevacizumab	PFS, OS, ORR, biztonságosság
Egészség- gazdaságtani elemzésben szereplő	Keynote-177 vizsgálat betegei	kérelmezett indikációval megegyezik	- Standard kemoterápia: FOLFOX; FOLFOX + bevacizumab; FOLFOX + cetuximab; FOLFIRI; FOLFIRI + bevacizumab; FOLFIRI + cetuximab kiegészítő elemzés: XELOX; FOLFOX + panitumumab; XELOX + bevacizumab	PFS, OS, biztonságosság, életminőség, QALY

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. 5-FU: 5-fluorouracil; deGramont: 5-FU+leukovorin; FOLFOX: 5-FU+oxaliplatin; FOLFIRI: 5-FU+irinotekan; FOLFIRINOX: 5-FU+oxaliplatin+irinotekan; XELOX: kapecitabin+oxaliplatin. *első vonalban csak potenciálisan operábilissé tehető betegek számára; # első vonalban csak potenciálisan operábilissé tehető betegek számára, ha nem hordoznak KRAS mutációt, kapecitabin alapú rezsimmel nem adható együtt.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett magas mikroszatellita instabilitású (MSI-H) vagy mismatch repair deficiens (MMR-d) daganatok az összes CRC 14-15%-át, a metasztatikus betegségek 4-5%-át teszik ki.

Az ESMO az MSI-H vagy MMR-d betegségben szenvedő kolorektális karcinómás (CRC) betegek számára a pembrolizumabot javasolja első szisztémás kezelésként (I;A; MCBS:4). Az MMR deficienciára való szűrést minden újonnan diagnosztizált metasztatikus CRC esetében javasolják az ESMO szakértői (I; A).

Az NCCN ezen betegkörben immun-ellenőrzőpont-gátló kezelést javasol, mely lehet pembrolizumab, nivolumab+ipilimumab vagy off-label dostarlimab.

Amennyiben nem érhető el immun-ellenőrzőpont-gátló kezelés, az ESMO ajánlása szerint fluoropirimidin alapú kemoterápiák (5-FU vagy kapecitabin + oxaliplatin és/vagy irinotekan) adhatók, bizonyos esetekben EGFR-gátló (panitumumab vagy cetuximab) vagy VEGF-gátló (bevacizumab) kezeléssel kiegészítve. A bevacizumab jellemzően a jobb kolonfél daganataiban, míg az EGFR gátlók inkább a bal kolonfél KRAS és BRAF vad típusú daganataiban használhatók.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai finanszírozási eljárásrend alapján kérelmezett indikációban jelenleg fluoropirimidin alapú kemoterápiák (5-FU vagy kapecitabin + oxaliplatin és/vagy irinotekan), 5-FU monoterápia (leukovorinnal kiegészítve) vagy antimetabolit raltitrexed adhatók a rezekábilis/irrezekábilis betegek esetében, melyek HBCS-alapon finanszírozottak. Fluoropirimidin-alapú kezelésre nem alkalmas betegek számára trifluridin+tipiracil adható.

Potenciálisan operábilissé tehető betegek számára tételes finanszírozás terhére onkoteam döntése alapján KRAS (és BRAF) vad-típusú tumor esetén EGFR-gátló (panitumumab vagy cetuximab) vagy VEGF-gátló (bevacizumab) kezeléssel kiegészíthető a kemoterápia, mely a műtét elérésének hiányában 6 hónap után akkor folytatható, ha a tumor igazoltan nem progrediál.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a standard kemoterápia kezelés az elsődleges komparátor terápia. A standard kemoterápia (SoC) az elemzésben a Keynote 177 vizsgálatban alkalmazott, a vizsgáló által a kontrollkaron választható kemoterápiák összességét jelenti.

Az elemzés komparátorait az alábbi táblázat mutatja be.

2. táblázat: Az elemzés komparátorai

Komparátor megnevezése	Összehasonlításra szolgáló tudományos bizonyíték típusa
Standard kemoterápia (SoC)	közvetlen összehasonlítás RCT-ben (Keynote-177)
FOLFOX	közvetlen összehasonlítás RCT-ben (Keynote-177)
FOLFOX + bevacizumab	közvetlen összehasonlítás RCT-ben (Keynote-177)
FOLFOX + cetuximab	közvetlen összehasonlítás RCT-ben (Keynote-177)
FOLFIRI	közvetlen összehasonlítás RCT-ben (Keynote-177)
FOLFIRI + bevacizumab	közvetlen összehasonlítás RCT-ben (Keynote-177)
FOLFIRI + cetuximab	közvetlen összehasonlítás RCT-ben (Keynote-177)
XELOX	indirekt összehasonlítás (metaanalízis)
FOLFOX + panitumumab	indirekt összehasonlítás (metaanalízis)
XELOX + bevacizumab	indirekt összehasonlítás (metaanalízis)

Forrás: beadvány

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. Hatásosság

Progressziót lassító hatással rendelkezik a terápia.

A pembrolizumab hatásosságát és biztonságosságát a KEYNOTE-177, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kemoterápiás kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy

- 3 hetente 200 mg intravénásan adott pembrolizumab-kezelésre (n=153), vagy

- a vizsgáló döntése alapján az alábbi, 2 hetente, intravénásan adott kemoterápiás kezelések valamelyikére: módosított FOLFOX6 (mFOLFOX6) ± bevacizumab vagy cetuximab; FOLFIRI ± bevacizumab vagy cetuximab (n=154).

A pembrolizumabbal történő kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek pembrolizumab-kezelésben. A kemoterápiára randomizált betegeknek a betegség progressziójakor felajánlották a pembrolizumab-kezelést.

Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (PFS) független központi alapján, és a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos hatásossági végpont az objektív válaszarány (ORR) és a válasz időtartama volt.

- PFS: 16,5 hónap [95%CI: 5,4; 38,1] vs. 8,2 hónap [95%CI: 6,1; 10,2]; PFS HR: 0,60 [95%CI: 0,45; 0,80]; p=0,0002; 36 hónapos becsült PFS arány 44% vs. 11%; p=0,0001

- OS: mediánt nem érték el/NR [95%CI: 49,2; NR] vs. 36,7 hónap [95%CI: 27,6; NR]; OS HR: 0,74 [95%CI: 0,53; 1,03]; p=0,0359, nem szignifikáns.

A pembrolizumab vs. komparátor kezelések esetében súlyos (grade 3-5) nemkívánatos esemény 56,2% vs. 77,6%-ban, a kezelés megszakításához vezető nemkívánatos esemény 14%-ban vs. 12%-ban fordult elő rendre. A pembrolizumab kezelés mellett gyakrabban előforduló különös figyelmet igénylő nemkívánatos események a hipotireózis (12,4% vs. 2,1%) és a kolitisz voltak (6,5% vs. 0%) voltak a komparátor kezelésekhez viszonyítva.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásossági adatok a Keynote-177-es vizsgálatból és egy szisztematikus irodalomkereséssel megalapozott, Baysesi metodikára épülő, publikált hálózatos metaanalízisből származnak. Az elemzés szerint a pembrolizumab előnye a vizsgált komparátorokhoz képest PFS végponton 12 hónapnál elemezve szignifikáns, az OS előny 16 hónaptól, a cross-overre történő korrekciót követően vált szignifikánssá. A pembrolizumab kezeléssel szignifikánsan kevesebb grade 3-4-es nemkívánatos esemény fordult elő.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy progresszió elkerüléséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám 5,06 fő, a negyedik év végére évente 31 progressziós esemény kerülhető el ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés a Keynote-177-es vizsgálaton és a 4.2. fejezetben bemutatott NMA-n alapszik.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3. táblázat: A pembrolizumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Hatóanyagok	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
---------	-------------	-------------	----------------------------	-------	-----------------------

Keytruda 25mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	pembrolizumab	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
--	---------------	--------	--------	--------	--------

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

4. táblázat: A standard kemoterápia költségei

Terápia	Hatóanyag	adagolás	Ft/mg	Éves terápiás költség
FOLFOX	Leucovorin	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	XXX Ft
	Oxaliplatin	2 hetente 85 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil	2 hetente 2 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil bolus	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
FOLFOX + bevacizumab	Bevacizumab	2 hetente 5 mg/kg	XXX Ft	XXX Ft
	Leucovorin	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Oxaliplatin	2 hetente 85 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil	2 hetente 2 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil bolus	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
FOLFOX + cetuximab	Cetuximab telítő	1x 400 mg/ m ²	XXX Ft	XXX Ft
	Cetuximab fenntartó	hetente 250 mg/ m ²	XXX Ft	
	Leucovorin	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Oxaliplatin	2 hetente 85 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil	2 hetente 2 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil bolus	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
FOLFIRI	Leucovorin	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	XXX Ft
	Irinotecan	2 hetente 85 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil	2 hetente 2 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil bolus	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
FOLFIRI + bevacizumab	Bevacizumab	2 hetente 5 mg/kg	XXX Ft	XXX Ft
	Leucovorin	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Irinotecan	2 hetente 85 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil	2 hetente 2 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil bolus	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
FOLFIRI + cetuximab	Cetuximab telítő	1x 400 mg/ m ²	XXX Ft	XXX Ft
	Cetuximab fenntartó	hetente 250 mg/ m ²	XXX Ft	
	Leucovorin	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Irinotecan	2 hetente 85 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil	2 hetente 2 400 mg/ m ²	XXX Ft	
	Fluorouracil bolus	2 hetente 400 mg/ m ²	XXX Ft	

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

*közbeszerzési ár

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a pembrolizumab terápia alapesetben standard kemoterápiákkal (FOLFOX; FOLFOX + bevacizumab; FOLFOX + cetuximab; FOLFIRI; FOLFIRI + bevacizumab; FOLFIRI + cetuximab), illetve kiegészítő elemzésként XELOX; FOLFOX + panitumumab; XELOX + bevacizumab kezelésekkkel 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-177 klinikai vizsgálat és indirekt összehasonlítások mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági és biztonságossági adatai a KEYNOTE-177 klinikai vizsgálatból és teljes hálózatos metaanalízisből a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló klinikai vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak.

A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak, az egyes komparátor kemoterápiák megoszlási arányára vonatkozóan hazai szakértői véleményt vettek figyelembe.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pembrolizumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,885 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a standard kemoterápia komparátorral (FOLFOX; FOLFOX + bevacizumab; FOLFOX + cetuximab; FOLFIRI; FOLFIRI + bevacizumab; FOLFIRI + cetuximab) szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (11 381 206 Ft/QALY).

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani eredményeket az alábbi táblázatban mutatjuk be:

4. táblázat: Kérelmező által a költséghatékonysági eredmények

Terápia	Költség	Egészség-nyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Pembrolizumab vs. SoC					
Pembrolizumab	XXX Ft	5,247	XXX Ft	2,885	XXX Ft/QALY
SoC	XXX Ft	2,363	-	-	-

Pembrolizumab vs. XELOX					
Pembrolizumab	XXX Ft	5,247	XXX Ft	2,932	XXX Ft/QALY
XELOX	XXX Ft	2,315	-	-	-
Pembrolizumab vs. mFOLFOX6 + panitumumab					
Pembrolizumab	XXX Ft	5,247	XXX Ft	2,370	XXX Ft/QALY
mFOLFOX6 + panitumumab	XXX Ft	2,878	-	-	-
Pembrolizumab vs. XELOX + bevacizumab					
Pembrolizumab	XXX Ft	5,247	XXX Ft	3,005	XXX Ft/QALY
XELOX + bevacizumab	XXX Ft	2,243	-	-	-

Forrás: A Kérelmező által benyújtott „CEM_Keytruda_MSI-H_dMMR_CRC_20230511.xlsb” alapján TéF saját szerkesztés

A pembrolizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progresszió mentes túlélés állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Keytruda gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegség

A Kérelmező a betegség szám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott névvel és affiliációval ellátott szakértői becslést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegség (figyelembe véve a rendre 75-85-85-85%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 75, 109, 133, és 157 főre tehető.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a szakértői vélemény esetén a részletes dokumentáció bemutatása a kérelemben megtörtént, mely követendő gyakorlat.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Keytruda listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXXX Ft. A terápiás költségeket a rezsimek ciklusszáma alapján számolták ki, melynek forrása a KEYNOTE-177 vizsgálat és a szakértői vélemény. A ciklushosszok és az adagolási napok a Kemoterápiás kézikönyv alapján kerültek meghatározásra. A modellben a gyógyszerköltségeket az adott hatóanyagok a legfrissebb publikusan elérhető közbeszerzési eljárásokban feltüntetett bruttó ár, ennek hiányában publikus bruttó nagykereskedelmi árából számították.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a pembrolizumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Támogató döntés esetén a komparátorok költségeit és piaci átrendeződést is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A pivotális vizsgálatban legfeljebb 24 hónapos pembrolizumab kezelésre volt lehetőség progressziómentes betegek esetében.

Az OS adatok értelmezését nehezíti, hogy a kemoterápiára randomizált betegek 60%-a kapott későbbi vonalban anti-PD-1/PD-L1 kezelést, így pembrolizumabot is. A magas arányú cenzorálás miatt a Keynote-177-es vizsgálat további OS analíziseiből sem várhatók a döntéshozatal nagyobb mértékben elősegítő adatok.

A potenciálisan kuratív műtetre alkalmas betegek arányát a pembrolizumab kezelés nem növelte.

A Keynote-177 vizsgálatban a kezelés első 4 hónapjában a kemoterápiás karon a túlélés valószínűsége meghaladta a pembrolizumabét, a Kaplan-Meier görbék keresztezték egymást, ezt követően a pembrolizumab túlélési előnyt mutatott. A korai halál és progresszió rizikófaktorai nem azonosíthatók.

A Keynote-177-es vizsgálatban nem elemezték a szövettani mintákat PD-L1 expresszióra, így e változó mentén nem lehetséges a kezelés hatásosságának elemzése.

A magas tumor-kiterjedéssel (high tumor-burden) bíró, főleg tüdő metasztázissal bíró betegek és a RAS mutációt hordozó betegek esetében az OS hasonló volt a kemoterápiákéhoz, azonban az al csoportok alacsony elemszámai és a nem rosszabb OS adatok miatt az EMA nem javasolta az indikáció szűkítését.

Az 5-fluorouracil TEVA és Sandoz készítményekből, melyek a standard kemoterápia vázát képezik hiányjelenségek voltak megfigyelhetők, melyek tervezett vége 2023.06.30. A hiány enyhítésére az OGYEI kontingens engedélyt adott ki 2023-ban két alkalommal is. 2022-ben fluorouracil, capecitabin- és oxaliplatin-készítmények is kontingens-engedélyt indikáló hiányjelenséggel érintettek voltak.

A Keynote-177-es vizsgálatban a kemoterápiák adagolása eltért a kemoterápiás kézikönyvben szereplő dózisoktól az oxaliplatin és a fluorouracil esetében.

Az MSI-H/MMR-d betegek azonosítása kérdéses, hogy jelenleg minden esetben megtörténik-e. A betegkörre való szűkítés adatkéréssel nem lehetséges, így a betegek jelenlegi kezelésének feltérképezése és a betegszám becslése nehézségekbe ütközik.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés limitációja, hogy a Keynote-177 klinikai vizsgálatban megfigyelt medián követési idő 32,4 hónap, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 30 év. Ez időtávon számszerűsíti a várható költségeket és az egészségnyereséget, mely a betegpopuláció átlagéletkorát (61 év) figyelembe véve meghaladja a Magyarországon ebben az életkorban várható élettartamhoz mérten élethosszig tartó időtávot (18,89 év). Így a rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az időtávra vonatkozóan kiegészítő számításokat végeztünk. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az

időtáv egy jól számszerűsíthető, a várható többletköltséget és többlet-egészségnyereséget befolyásoló, jelentős limitáció. A rövidebb időtávokon a költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkenés mértékét a 4.2 fejezet részletezi.

Nem jelentős limitáció, hogy a determinisztikus érzékenységvizsgálatban a Kérelmező nem azonos módon adta meg az egyes érzékenység inputok értékét. Van, ahol fixen meg van adva, a többi esetben egy adott paraméter alapeseti értékének százalékos arányából számították. Az azonosított limitáció az alapeseti konklúziót nem befolyásolja, ugyanakkor az érzékenységvizsgálatokból levonható következtetéseket megnehezíti.

Továbbá azt feltételezték, hogy minden nem kívánatos esemény csak egyszer fordulhat elő a 30 éves időtávon, melyek egyszeri költségként jelennek meg a modell első ciklusában. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, valószínűleg nem jelentős.

Alapesetben ampullavesztéssel nem számolnak, pedig az adagolások ttkg-ra, illetve testfelszín alapján történnek. A limitációból eredő bizonytalanság *érdemben nem befolyásolják* a költséghatékonysági eredményeket.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CADTH 2021. májusi állásfoglalásában befogadásra javasolta, az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációs körben, jó általános állapotú betegek számára (ECOG 0-1), amennyiben legalább 21%-os árkedvezmény érhető el. Kiemelték, hogy a Kaplan-Meier görbék keresztezése arra utal, hogy a veszélyhányados időben változik, így elemzéseket végeztek az OS HR időbeni jellemzésére és a cross-overre való korrekcióra is.

A francia HAS 2021. júniusi állásfoglalásában csak azon betegek esetében állapított meg klinikai előnyt, akiknek a betegsége már a diagnózis idején sem volt reszekálható (SMR: Important), a műtetre alkalmas betegek esetében a klinikai érték nem elégséges (SMR: Insufficient). A nem reszekálható betegek esetében a klinikai többletelőny mértéke a kemoterápiához képest minor (ASMR: IV, mineur).

A német G-BA 2021. szeptemberi döntése az intenzív terápiára alkalmas betegek esetében a FOLFOX/FOLFIRI ± bevacizumab/cetuximab komparátorokkal szemben kismértékű többletelőnyt valószínűsített, mely elsősorban a kedvezőbb biztonságosságból ered. Az intenzív terápia nem alkalmas betegek esetében az 5-FU/capecitabin±bevacizumab komparátorral szemben adatok hiányában többletelőny megléte nem igazolt.

A skót SMC 2021. augusztusában kelt állásfoglalásában 2 éves kezelést követő stop-szabályhoz kötötte a kezelés alkalmazását. Kiemelték, hogy a Keynote-177 alcsoport-elemzése szerint a tüdő- vagy májmetasztázissal bíró betegek és a RAS mutációt hordozó betegek esetében a pembrolizumab előnye kevésbé volt kifejezett.

Az ír NCPE 2022. októberi állásfoglalásában csak akkor javasolta befogadásra, ha a költséghatékonyság javítható, illetve 35 ciklusban maximalizálták az adható kezelések számát, és feltételként szabták, hogy a beteg a betegsége során csak egyszer kaphat immunterápiát.

Az angol NICE 2021. júniusi állásfoglalásában befogadásra javasolta, amennyiben a kialakult árkedvezményt a cég tartja, és 2 év után progressziómentes betegekben is leállítják a kezelést. A tegafur/uracil és raltitrexed kezelést alapvetően azok a betegek kapják, akik nem

alkalmasak kombinált kemoterápiára, így feltételezhetően pembrolizumab kezelésre sem, így ezeket nem tekintették releváns komparátornak. RAS mutációt hordozó betegekben a kezelés hatása bizonytalansággal terhelt.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint pembrolizumab hatóanyag közepes mértékű (ESMO MCBS: 4) klinikai többletelőnyt nyújt a standard kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt közepes evidencia szintű, bizonytalan torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a pembrolizumab terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a XELOX/FOLFOX+panitumumab/XELOX+bevacizumab komparátorokhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett indikációban jelenleg kemoterápiák és kemo+biológiai terápia érhethők el hazánkban, azonban a nemzetközi ajánlásokban (ESMO, NCCN, ASCO) az MSI-H/MMR-d betegek számára a standardként javasolt kezelés az immunellenőrzőpont-gátló terápia.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az összes komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a standard kemoterápia komparátorral, illetve XELOX, FOLFOX+panitumumab, XELOX+bevacizumab, FOLFOXIRI, és a FOLFOXIRI + bevacizumab szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Keytruda társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- Az OS adatok értelmezését nehezíti, hogy a kemoterápiára randomizált betegek 60%-a kapott későbbi vonalban anti-PD-1/PD-L1 kezelést, így pembrolizumabot is;
- A korai halál és progresszió rizikófaktorai nem azonosíthatók;
- Az MSI-H/MMR-d betegek azonosítási nehézségei miatt a betegek jelenlegi kezelésének feltérképezése és a betegszám becslése nehézségekbe ütközik.