



Technológia neve	Keytruda 25mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml
Hatóanyag	pembrolizumab
Alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat	<u>Melanoma</u> Nem kissejtes tüdő carcinoma (NSCLC) Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) <u>Urothelialis carcinoma</u> A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik korábban platina-tartalmú kemoterápiát kaptak (lásd 5.1 pont). A KEYTRUDA monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik a ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlanok, és akiknél a daganat CPS $\geq$ 10 (Combined Positive Score - kombinált pozitív pontszám) mellett expresszál PD-L1-et (lásd 5.1 pont). <u>Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (HNSCC)</u> <u>Vesesejtes carcinoma (RCC)</u>
Mire vonatkozóan érkezett a kérelem?	új indikációra
Kérelmezett támogatási kategória	speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolás alá
Kérelmezett indikáció	Létesítésre javasolt indikáció: Monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik a ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlanok, és akiknél a daganat CPS $\geq$ 10 kombinált pontszám mellett expresszál PD-L1-et.
Terápiás szükséglet	Magyarországon a metasztatikus urothelialis carcinoma szisztémás kezelésére jelenleg, az érvényes jogszabályoknak megfelelően, kemoterápia alkalmazható, ugyanakkor a hatályos finanszírozási protokoll nem tér ki a terápiák vonalbeliségére. Nemzetközi szakmai irányelvek ajánlásai alapján előrehaladott és metasztatikus urothelialis carcinoma kezelésében elsővonalon választandó kezelés a ciszplatin-alapú kemoterápia, melyet esetenként radioterápiával, vagy palliatív transzuretrális reszekcióval (TUR) kiegészítve alkalmaznak. A betegek közel 50%-a ugyanakkor nem alkalmas a ciszplatin kezelésre. Esetükben a carboplatin-bázisú kombinációs terápia (carboplatin + gemcitabin), illetve immunellenőrzőpont-gátló szerek (atezolizumab, vagy pembrolizumab) alkalmazása jelenthet alternatívát. Az irányelvek ajánlásai alapján ciszplatin kezelésre alkalmatlan betegek számára további javasolt terápiák a gemcitabin és taxán monoterápiák.
Tudományos bizonyítékok	A pembrolizumab biztonságosságát és hatékonyságát a KEYNOTE-052 multicentrikus, egykarú, nyílt elrendezésű, fázis II-es vizsgálatban értékelték, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiára alkalmatlan betegek kezelése során.
Terápiás hatás jellege	A KEYNOTE-052 vizsgálatba bevont 370 beteg 85%-ának volt visceralis metasztázisa, 90%-a korábban nem kapott kezelést, és 10%-uk kapott korábban adjuváns vagy neoadjuváns platina-alapú kemoterápiát. Elsődleges hatásossági végpont az ORR, másodlagos végpontok pedig a PFS, OS és a terápiás válasz időtartama voltak. A vizsgálat hosszú távú hatásossági eredményei 2019-ben kerültek bemutatásra. A betegek átlagos követési ideje ekkor 11,4 hónap volt a teljes populációban és 29,3 hónap a válaszadók körében. Az ORR a teljes populációra vonatkozóan (n=370) 29%, a CPS $\geq$ 10 betegkörben 47,3%, a CPS<10 betegkörben pedig 20% volt. A medián DOR 30,1 hónap a teljes populációban, a CPS $\geq$ 10 betegkörben nem került eléérésre, a CPS < 10 alcsoportban pedig 18,2 hónap. A medián PFS 2,2 hónap volt. A medián OS a teljes populációban 11,3 hónapnak, a CPS $\geq$ 10



	betegkörben 18,5 hónapnak, a CPS < 10 alcsoportban pedig 9,7 hónapnak adódott. A kezeléshez köthető nemkívánatos esemény aránya 67% volt a teljes populációban.						
A Kérelmező által választott komparátor	A Kérelmező elsődleges komparátorként a carboplatin+gemcitabine terápiát jelölte meg, illetve a gemcitabine monoterápiával kapott eredményeket is bemutatta.						
Relatív hatásosság, biztonságosság	Az engedélyezés alapját képező pivotális vizsgálat egykarú volt. Jelenleg folyamatban van a KEYNOTE-361, fázis III-as, randomizált vizsgálat, melyben aktív komparátorokkal (cisplatin+gemcitabin és carboplatin+gemcitabin) szemben vizsgálják a pembrolizumabot a releváns indikációban, a vizsgálat befejezésének várható időpontja 2020. május 31. Eredményeket eddig még nem publikáltak.						
TéF konklúzió Többllet-egészségnyereség	Bizonyított				Nem kellően alátámasztott		Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték
A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa	CCA	CMA	CEA	CUA	Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült		Nem készült
TéF konklúzió Költség-hatékonyság	A Keytruda 25mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz egészség-gazdaságtani elemzés célja a lokálisan előrehaladott/nem műthető, vagy metasztatikus urotheliális carcinomában (UC) szenvedő betegek, akiket korábban nem kezeltek és nem alkalmasak cisplatin alapú terápiára, valamint akiknél a daganat CPS ≥ 10 kombinált pontszám mellett expresszál PD-L-1-et, esetében alkalmazott pembrolizumab és standard kezelés, azaz gemcitabin és carboplatin kombinációs terápia és gemcitabin monoterápia költség-hatékonyságának a vizsgálata. A költség-hasznossági elemzés betegpopulációja megfelel az Alkalmazási előírat, valamint a kért indikációs pontban meghatározott betegkörnek. A költség-hatékonysági modellben a pembrolizumabra vonatkozó hatásossági és hasznossági adatok a KEYNOTE-052 vizsgálat betegszintű adataiból származnak, míg a komparátor terápiák esetén egy hálózatos meta-analízis készült, melyet azonban nem csatoltak a kérelemhez. Az egészség-gazdaságtani elemzésben bemutatott költség-hatékonysági ráta mind a gemcitabin és carboplatin kombinációs terápia, mind a gemcitabin monoterápia esetén a költség-hatékonysági küszöbérték alatt találhatóak.						
A Kérelmező által becsült betegszám (aktív kar)	1. év: 40 fő			2. év: 45 fő		3. év: 50 fő	
TéF konklúzió Költségvetési hatás	megtakarító			semleges		többletkiadást eredményez	
TéF konklúzió HTA Összességében	Az indikációban a pembrolizumab terápia hatásosságát és biztonságosságát egy fázis II-es, nyílt elrendezésű, egykarú klinikai vizsgálatban értékelték. A rövid követési idő miatt a túlélési eredmények egyéb elsővonalas terápiákkal történő összevetése korlátozott. Jelenleg nem állnak rendelkezésre az elérhető terápiás alternatívákkal szemben végzett, direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények. Mivel a költség-hatékonysági modellben alkalmazott input adatok alacsony evidencia szintű tudományos bizonyítékokon alapulnak és nem publikált forrásokból származnak, ezért a bemutatott költség-hatékonysági eredmények nem tekinthetők robusztusnak. A betegség túlélési adatainak megfelelő időtávon a jelenleg támogatott komparátorokkal szemben a Keytruda nem költség-hatékony a vizsgált indikációban.						