



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

NYILVÁNOS ÖSSZEFOGLALÓ - Technológia-értékelő Főosztály

Technológia neve	Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml		
Hatóanyag	pembrolizumab		
Alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat	A KEYTRUDA monoterápiában a III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél nyirokcsomó érintettség is fennáll, és teljes reszekción estek át.		
Mire vonatkozóan érkezett a kérelem?	új indikációra		
Kérelmezett támogatási kategória	közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén - speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolás alá		
Kérelmezett indikáció	A KEYTRUDA monoterápiában a III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél nyirokcsomó érintettség is fennáll, és teljes reszekción estek át.		
Terápiás szükséglet	A nemzetközi terápiás irányelvek ajánlásai szerint a melanoma adjuváns kezelésének terápiás lehetőségei az alábbiak: lokoregionális kezelések / szisztémás kezelések (nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib+trametinib, ipilimumab) / obszerváció; klinikai vizsgálatokban történő részvétel. Magyarországon a kérelmezett indikációban jelenleg az interferon alfa hatóanyagú készítmények támogatottak az EÜ100 8/c indikációs pont és a készítmények alkalmazási előírásaiban szereplő terápiás javallatok alapján. Egyedi méltányosságból igénybe vehető kezelésként a betegek egy része nivolumab, pembrolizumab, ill. dabrafenib+trametinib terápiában részesülhet az adatkérés eredményei alapján.		
Tudományos bizonyítékok	A pembrolizumab hatásosságát és biztonságosságát a kérelmezett indikációban egy fázis III, randomizált, kettősvak vizsgálatban értékelték (KEYNOTE-054), melybe az AJCC 7th III.A, B és C stádiumú betegek kerültek bevonásra. A kontroll-karon placebo kezelést, az aktív kezelés karon pembrolizumab terápiát alkalmaztak kb. 1 éves kezelési idővel, medián 15 hónapos követési idő mellett. A KEYNOTE-54 vizsgálat hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatait a túlélés végső értékelésével szükséges benyújtani az engedélyező hatósághoz.		
Terápiás hatás jellege	A pembrolizumab kérelmezett indikációjában végzett pivotális vizsgálata (KEYNOTE-054) alapján az elsődleges RFS (kiújulásmentes túlélés) végpont tekintetében a pembrolizumab statisztikailag szignifikáns előnye igazolódott az obszervációval összehasonlítva: HR:0,57 (98,4%CI: 0,43 - 0,74); p<0,001. A 12 hónapos kiújulásmentes túlélési arány 75,4% (95% CI: 71,3-78,9) volt a pembrolizumab csoportban és 61% (95% CI: 56,5-65,1) a placebo csoportban. A 18. hónapban az RFS aránya a nivolumab karon 72 %, a placebo karon 54 % volt. A medián RFS hónapok száma a pembrolizumab karon nem áll rendelkezésre, a placebo karon 21,7 hó. A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatban a kiújulásmentes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikáns többletelőny igazolódott a placebo kezeléshez képest, a teljes túlélésre gyakorolt hatás mértéke nem megítélhető.		
A Kérelmező által választott komparátor	A Kérelmező a költség-hasznossági elemzésében a „watchful waiting” (megfigyelés) a komparátor kezelési stratégia.		
Relatív hatásosság, biztonságosság	A Kérelmező nem készített összehasonlítást az adjuváns melanoma kezelésére alkalmazható más szisztémás kezelésekkel szemben.		
TéF konklúzió Többlet-egészségnyereség (KEYNOTE-054 vizsgálat, elsődleges végpont: kiújulásmentes)	<u>Bizonyított</u>	Nem kellően alátámasztott	Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték



túlélés; pembrolizumab vs. placebo)						
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 többlet-egészségnyereség mértéke és annak klinikai jelentősége a klinikai evidenciák miatt bizonytalan. Költségek tekintetében a Kérelmező alapesetben költség-megtakarítást feltételez a pembrolizumab számára, azonban a megtakarítás realizálódása a TéF álláspontja szerint csak több, a hatásosságot és a követő eljárásokat is érintő feltételezés mentén állhat elő. A Kérelmező elemzése alapján a pembrolizumab terápia a jelenleg érvényes egészséggazdaságtani irányelvben meghatározott költség-hatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve 46 éves időtávon (illetve ezen túlmenően rövidebb időtávokon is) a választott komparátor terápiával szemben költséghatékony terápiának tekinthető. Az input adatok éretlensége, valamint a pembrolizumab hosszú távú, illetve a követő terápiák hatásosságáról alkotható feltételezéseket is figyelembe véve a költséghatékonyság mértéke nem kellően alátámasztott.					
A Kérelmező által becsült betegszám (aktív kar)	1. év: 50 fő			2. év: 65 fő		3. év: 83 fő
TéF konklúzió Költségvetési hatás	megtakarító			semleges		<u>többletkiadást eredményez</u>
TéF konklúzió HTA Összességében	A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható az obszerváció kezelési stratégiához viszonyítva. Nem áll rendelkezésre információ a pembrolizumab hatásosságáról a teljes túlélésre vonatkozóan a placebo ill. az egyedi méltányosságból rendelhető nivolumab ill. dabrafenib+trametinib kezelésekre viszonyítva. A Kérelmező elemzése alapján a pembrolizumab terápia a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költség-hatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve a pembrolizumab kezelés hazai körülmények között a rendelkezésre álló információk alapján a „watchful waiting” komparátorral szemben valószínűleg költséghatékony. A pembrolizumab befogadása esetén jelentős költségvetési kiáramlás várható. Jelen kérelem következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: - bizonytalanság az egészségnyereség pontos mértékére vonatkozóan, következésképpen a költséghatékonyság tekintetében is a hosszútávú, teljes túlélést jellemző adatok hiánya miatt. Befogadása esetén javasolt: - azon betegkör pontos - dokumentálható és ellenőrizhető kritériumok mentén történő - meghatározása, akik esetében adjuváns kezelés előnyös és szükséges, különös tekintettel az AJCC 8. kiadása szerinti IIIA stádiumú betegekre. - az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában). A technológia értékelésének felülvizsgálata javasolt a legfrissebb evidenciák felhasználásával: a KEYNOTE-054 vizsgálat hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatainak megjelenésekor (az EMA előírása alapján a teljes túlélés végső értékelését 2023 Q4-ben szükséges benyújtani).					