

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

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

„Az IMFINZI karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva első vonalbeli kezelésként javallott szisztémás kezelésre alkalmas felnőtteknél primer előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére, amelyet a következő fenntartó kezelések követnek:

- *IMFINZI monoterápiában mismatch repair deficiens (dMMR) endometrium carcinoma esetén;*
- *IMFINZI olaparibbal kombinációban mismatch repair proficiens (pMMR) endometrium carcinoma esetén.”*

A készítmény hatóanyaga, az L01FF03 ATC-kódú **durvalumab**, mely jelenleg tételes 8/a10. pont szerint **támogatott** (nem-kissejtes tüdőcarcinóma indikációban).

A Imfinzi 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„Az IMFINZI karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva első vonalbeli kezelésként javallott szisztémás kezelésre alkalmas felnőtteknél primer előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére, amelyet a következő fenntartó kezelések követnek:

- *IMFINZI monoterápiában mismatch repair deficiens (dMMR) endometrium carcinoma esetén;*
- *IMFINZI olaparibbal kombinációban mismatch repair proficiens (pMMR) endometrium carcinoma esetén.”*

A készítmény törzskönyvezett továbbá nem kissejtes tüdőcarcinóma (NSCLC), kissejtes tüdőrák (SCLC), biliaris traktus carcinoma (BTC), hepatocellularis carcinoma (HCC), izominvazív hólyagcarcinóma (MIBC) indikációkban.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás		Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	első vonalbeli kezelésként, szisztémás kezelésre alkalmas	Durvalumab + karboplatin + paklitaxel, majd fenntartó kezelés: -dMMR: durvalumab monoterápia -pMMR: durvalumab + olaparib		kemoterápia	PFS, OS, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (DUO-E vizsgálat)	felnőtteknél, primer előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére	karboplatin + paklitaxel + durvalumab, majd fenntartó durvalumab + olaparib-placebo	karboplatin + paklitaxel + durvalumab, majd fenntartó durvalumab + olaparib	karboplatin + paklitaxel + durvalumab-placebo, majd fenntartó durvalumab-placebo + olaparib-placebo	

Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kérellemmel megegyezik – független elemzések a dMMR és pMMR alpopulációkban	Kérellemmel megegyezik	karboplatin + paklitaxel	PFS, OS, TDT
---	---	------------------------	--------------------------	--------------

OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés; TDT: kezelés megszűnéséig tartó időt

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az előrehaladott vagy kiújuló primer endometrium karcinóma terápiája során első vonalban alkalmazható szisztémás kezelések az alábbiak:

- pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel (kivéve karcinoszarkóma hisztológia)
- dostarlimab + karboplatin + paklitaxel
- durvalumab + karboplatin + paklitaxel (majd fenntartó kezelésként monoterápiában a dMMR, olaparibbal kombinációban a pMMR betegeknél)
- trastuzumab + karboplatin + paklitaxel (HER2+ szerózus karcinóma vagy karcinoszarkóma)
- karboplatin + paklitaxel + bevacizumab
- karboplatin + paklitaxel
- hormonterápia (low grade endometrioid hisztológiájú karcinóma)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban hazánkban rendszerszintű támogatás keretében kemoterápiák érhetők el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a karboplatin + paklitaxel kezelés 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 relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a DUO-E vizsgálatból származnak, mely egy randomizált, kettős vak, fázis III vizsgálat, 718, újonnan diagnosztizált előrehaladott vagy rekurrens endometrium karcinómában szenvedő résztvevővel, akik 1:1:1 részesültek az alábbi kezelések valamelyikében:

- karboplatin + paklitaxel + durvalumab-placebo, majd fenntartó durvalumab-placebo + olaparib-placebo (kontroll kar)
- karboplatin + paklitaxel + durvalumab, majd fenntartó durvalumab + olaparib-placebo (durvalumab kar)
- karboplatin + paklitaxel + durvalumab, majd fenntartó durvalumab + olaparib (durvalumab + olaparib kar)

A kettős primer végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt a durvalumab vs. kontroll és durvalumab + olaparib vs. kontroll összehasonlítások esetében. A másodlagos végpontok között szerepelt a teljes túlélés (OS), az életminőség (PRO), illetve a biztonságosság.

Eredmények: Előre meghatározott, *feltáró alcsoportelemzés* alapján a dMMR alpopulációban a durvalumab vs. kontroll medián PFS NR (nem érték el) vs. 7,0 hónap (HR: 0,42; 95%CI: 0,22-0,80), a pMMR alpopulációban a durvalumab + olaparib vs. kontroll medián PFS 15,0 vs. 9,7 hónap (HR: 0,57; 95%CI: 0,44-0,73) volt. Az OS eredmények az adatzáraskor értelenek voltak. A biztonságossági profil konzisztens volt az egyes komponensek ismert biztonságossági profiljával.

A TéF számításai szerint a DUO-E klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy progressziós esemény elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő 34,5 személy-hónap a dMMR és 43,44 személy-hónap a pMMR alcsoportban ahhoz képest, mintha a beteget a komparátorral kezeltük volna.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a DUO-E vizsgálat adatai kerültek felhasználásra. Külön elemzés készült a dMMR és pMMR alpopulációkban.

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 durvalumab terápia alapesetben karboplatin + paklitaxel kemoterápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 havi ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (62,6 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, DUO-E vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a dMMR, illetve a pMMR betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a durvalumab hatóanyagot és a karboplatin+paklitaxel kezeléssel összevető DUO-E 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 dMMR alcsoportra vonatkozóan a durvalumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (3,83 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a karboplatin+paklitaxel komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a durvalumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke.

A durvalumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a durvalumab gyógyszer akvizíciós költségei.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pMMR alcsoportra vonatkozóan durvalumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,63 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a karboplatin+paklitaxel komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a durvalumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke.

A durvalumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a durvalumab+olaparib gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a durvalumab terápia esetében (figyelembe véve a dMMR mentén képzett különféle alpopulációk szerinti, rendre 16%, 30%, 33%, 33%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 10, 18, 20 és 20 főre tehető.

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a durvalumab+olaparib terápia esetében (figyelembe véve a pMMR mentén képzett különféle alpopulációk szerinti, rendre 23%, 40%, 42%, 42%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 32, 57, 60 és 60 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a durvalumab listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. A DUO-E vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben a dMMR alcsoport esetén XXX Ft, illetve a pMMR alcsoport esetén XXX Ft. A komparátor karboplatin+paklitaxel gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

Költségvetési hatás

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

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a durvalumab terápia pMMR alcsoportra vonatkozó terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX – XXX –

XXX és XXX Ft). A karboplatin+paklitaxel komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A DUO-E vizsgálat túlélésbeli eredményei éretlenek, az interim analíziskor az OS 28%-os érettségi szintet ért el, ami az elemzés következtetéseit bizonytalansággal terheli.

A legalább 3. fokozatú nemkívánatos események durvalumab + olaparib alkalmazása mellett gyakrabban fordultak elő a fenntartó szakaszban (16,6% kontroll, 16,4% a durvalumab és 41,1% a durvalumab + olaparib karon).

A biztonságossági és életminőségi eredmények a teljes betegkörben érhetőek el, az MMR státusz szerint elkülönítve publikus forrásból nem áll rendelkezésre információ.

A kérelmezett indikációban a pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel kezelés támogatásba fogadási kérelmének elbírálása folyamatban van (Keytruda, AT011/499/2025).

A durvalumabbal kombinációban alkalmazandó karboplatin (2022-ben és 2024-ben) és paklitaxel (2022-ben) szerepelnek a NEAK kontingens engedélyt kapott készítmények listáján.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a durvalumab klinikai vizsgálatból származó OS adatok még éretlenek. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, továbbá a Kérelmező által bemutatott egészségnyereséget jelentős bizonytalansággal terheli.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező nem a legjobb illeszkedésű görbét választotta a ciklus specifikus kockázatok becsléséhez. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a görbe illeszkedés egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a PSA súlyos bizonytalanságokkal terhelt.

8. Nemzetközi kitekintés

Az IQWiG a dMMR populációban (2024.11.18.) a megfelelő komparátor terápiának a dostarlimab + karboplatin + paklitaxel, majd dostarlimab monoterápia kezelést tekintette, mellyel szemben a relatív hatásosság megítélésére a DUO-E vizsgálat nem alkalmas, így a kezelés hozzáadott értéke nem bizonyított. A pMMR populációban (2024.11.28.) a megfelelő komparátor terápiának a karboplatin + paklitaxel kezelést tekintette, mellyel szemben újonnan diagnosztizált betegeknél jelentős hozzáadott értéket, rekurrens betegség esetén kisebb mértékű hozzáadott értéket állapított meg.

A HAS (2025.02.19.) a dMMR és pMMR populációkban egyaránt javasolja a készítmény alkalmazását. A készítmény klinikai hasznát jelentősnek, hozzáadott értékét a karboplatin + paklitaxel kezeléshez képest kismértékűnek véleményezte mindkét alcsoportban.

A CDA-AMC (2025.05.22.) a dMMR populációban azzal a feltétellel javasolja a készítmény támogatását, hogy költsége ne haladja meg a dostarlimab + karboplatin + paklitaxel kezelés költségét. A pMMR populációban az iroda értékelése folyamatban van.

A NICE és az SMC értékelése folyamatban van.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a dMMR populációban durvalumab + karboplatin + paklitaxel, majd durvalumab monoterápia kezelés közepes mértékű klinikai többletelőnyt nyújt a karboplatin + paklitaxel komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a pMMR populációban durvalumab + karboplatin + paklitaxel, majd durvalumab + olaparib kezelés közepes mértékű klinikai többletelőnyt nyújt a karboplatin + paklitaxel komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a durvalumab alkalmazásával a dMMR alcsoportban többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a karboplatin + paklitaxel komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a karboplatin + paklitaxel komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A durvalumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a durvalumab alkalmazásával a pMMR alcsoportban többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a karboplatin + paklitaxel komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a karboplatin + paklitaxel komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a durvalumab költséghatékonyságának igazolásához. A durvalumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.