

## Nyilvános összefoglaló

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Padcev 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **támogatási érték nélküli (Normatív 0%)** támogatását, továbbá **tételes** támogatását kéri a következő, alkalmazási előírásban szereplő indikációval összhangban:

*„Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinóma kezelésére, platina-alapú kemoterápiát és programozott sejthalál receptor-1- vagy programozott sejthalál ligand-1-gátlót követően.”*

A készítmény hatóanyaga, az **L01FX13** ATC-kódú **enfortumab vedotin** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A **Padcev 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x készítmény** alkalmazási előírásában szereplő teljes terápiás javallat a következő:

*„A Padcev, pembrolizumabbal kombinációban olyan nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akik platinaalapú kemoterápiás kezelésre alkalmasak.*

*A Padcev monoterápiaként olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik korábban platinaalapú kemoterápiában részesültek, és programozott sejthalál receptor-1- vagy programozott sejthalál ligand-1-gátlót kaptak.”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

**1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája**

|                                         | Populáció                                                                                                                                                                                                     | Beavatkozás                                                                                                                                                                                                                           | Komparátor   | Végpont                        |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| Kérelmezett indikáció alapján definiált | Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómás betegek, akik korábban platina-alapú kemoterápiát és programozott sejthalál receptor-1- vagy programozott sejthalál ligand-1-gátlót kaptak | 1,25 mg/ttkg (legfeljebb maximum 125 mg a $\geq 100$ kg testtömegű betegek esetében) intravénás infúzióként 30 perc alatt beadva, 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig | kemoterápia* | OS, PFS, biztonságosság, HRQoL |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált | szövettanilag vagy citológiaiilag igazolt urotheliális karcinómával rendelkezők, akik PD-1 vagy PD-L1 gátló kezelés alatt vagy után progresszió vagy relapszus lépett föl, és korábban platina tartalmú kezelést kaptak, ECOG 0-1        | 1,25 mg/ttkg dózisban adták be intravénás infúzióval 30 percen keresztül egy 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján                    | standard kemoterápia: <b>docetaxel</b> 75 mg/testfelület négyzetméterenként, 60 perc alatt iv. beadva; <b>paclitaxel</b> 175 mg/négyzetméter dózisban, 3 óra alatt iv. beadva; <b>vinflunine</b> (azokban a régiókban, ahol az urothelialis karcinóma kezelésére engedélyezett) 320 mg/négyzetméter dózisban, 20 perc alatt iv. beadva | OS, PFS, CR, biztonságosság, életminőség, további feltáró végpontok                                                                                         |
| Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő   | Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő felnőttek, akik korábban platinaalapú kemoterápiában részesültek, és programozott sejthalál receptor-1- vagy programozott sejthalál ligand-1-gátlót kaptak | Enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg dózisban (intravénás infúzió 30 perc alatt) az 1., a 8. napon, és a 15. napon egy 28 napos ciklusban | docetaxel, 75 mg/m <sup>2</sup> 21 napos ciklus első napján<br>paclitaxel, 175 mg/m <sup>2</sup> 21 napos ciklus első napján                                                                                                                                                                                                           | Teljes túlélés (overall survival, OS)<br>Progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS),<br>Objektív válaszarány (objective response rate, ORR) |

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

\*Hatályos NEAK Közlemény a finanszírozási eljárásrendekről szerint a hólyagrák kezelésének szempontjából releváns kemoterápiás protokollok és a hatályos Kemoterápiás szabálykönyv alapján releváns protokollok

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

### 2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az **Európai Urológiai Társaság (EAU) 2024-es irányelve** szerint azoknak, akik korábbi platinaalapú kemoterápiát immunellenőrző-pont-gátlókkal (CPI) vagy azok nélkül kaptak, enfortumab vedotin antitest-gyógyszer konjugátumot kell felajánlani (**Erős ajánlás**).

Az **ESMO 2024 márciusában** megjelentetett klinikai gyakorlati útmutatójának időközi frissítése szerint az első vonalbeli platinaalapú ChT és immunellenőrző-pont-gátlókezelést követő progresszió esetén: Erdafitinibet ajánl a szelektált *FGFR* DNS fúzióval és mutációval rendelkezők esetén [**I, A**; ESMO-MCBS v1. 1 score: 4], vagy Sacituzumab govitecant [**III, B**;

ESMO-MCBS v1.1 score: 2], továbbá enfortumab vedotint [I, A; MCBS 4] vagy vinflunint [II, C] vagy taxánokat. [III, C].

Az **NCCN vonatkozó irányelve** (Version 5.2024) szerint a kérelmezett indikációban enfortumab vedotin (**1-es kategória**) vagy FGFR3 mutációval rendelkezők esetén erdafitinib a (**1-es kategória**) preferált.

Az **UpToDate szakértői portál** szerint az előrehaladott vagy áttétes urotheliális karcinómában szenvedő, platina-alapú kemoterápia és immunterápia hatására is előrehaladott állapotba kerülő, vagy ezekre a lehetőségekre nem alkalmas betegek esetében a következő terápiák jöhetnek szóba: enfortumab vedotin, erdafitinib (FGFR2-pozitivitás), fam-trastuzumab deruxtecan (HER2+, ICH 3+), egyhatóanyagú kemoterápia. A szacituzumab-govitekán ebben az indikációban nem ajánlott, mivel nem mutatott előnyt teljes túlélés szempontjából. Az FDA pedig 2024 novemberében visszavonta az engedélyt erre az indikációra vonatkozóan.

#### 2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a kemoterápiák támogatottak, a hatályos finanszírozási protokoll és a Kemoterápiás szabálykönyv szerint.

Az FGFR3 genetikai eltéréseit mutató urotheliális karcinóma kezelésére az erdafitinib törzskönyvezett Magyarországon, de támogatással nem rendelkezik.

### 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költséghasznossági elemzésében (CUA) a kemoterápia (docetaxel, paclitaxel) a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

A docetaxel és paclitaxel terápia off-label használatnak minősül hólyagrákban, de a Kemoterápiás szabálykönyvben szerepelnek.

A finanszírozási protokoll és a Kemoterápiás szabálykönyv szerint egyéb terápiás rezsimek is szóba jöhetnek potenciális komparátorként.

#### 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

##### 4.1.Relatív hatásosság

A globális, nyílt elrendezésű, fázis III-as EV-301-es klinikai vizsgálat alapján az enfortumab vedotin kezelés szuperior a kemoterápia (docetaxel, paclitaxel, vinflunine) komparátorhoz képest a teljes túlélés (OS) és a progressziómentes túlélés (PFS) végpontban a 2021.07.30-i adatzáráskor (hosszútávú, 24 hónapos eredmények).

**1. ábra Az EV-301 vizsgálat eredményei (data cut-off: 2021.07.30.)**

|                     |                                                                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| betegszám           | Összesen: 608 fő<br>EV: 301 fő<br>kemo: 307 fő                                                                             |
| medián követési idő | 23,75 hó                                                                                                                   |
| medián OS           | EV: 12,91 hó (11,01-14,92 hó)<br>kemo: 8,94 hó (8,25-10,25 hó)<br>HR 0.70 (95% CI 0,58-0,85); log-rank, onesided P=0,00015 |
| medián PFS          | EV: 5,55 hó (5,32-6,28 hó)<br>kemo: 3,71 hó (3,52-3,94 hó)<br>HR 0,63 (95% CI 0,53-0,76); log-rank, onesided P<0,00001     |
| CR                  | EV: 41,32% (95% CI 35,57%-47,25%)<br>kemo: 18,58% (95% CI 14,32%-23,49%)<br>p < 0,001                                      |

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének besorolása az ESMO MCBS v1.1: szerint 4, azaz jelentős mértékű a kemoterápia (docetaxel, paclitaxel, vinflunine) komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés (OS) végponton.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy haláleset elkerüléséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám 12 (11,87) beteg ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátor kemoterápiával kezeltük volna (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

#### 4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált modellben alkalmazott hatásossági adatok az EV-301 vizsgálat adatain alapulnak.

### 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 az enfortumab vedotin terápia alapesetben docetaxel, illetve paclitaxel terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hónapos ciklusokban 33 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (67 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, EV-301 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

#### 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az enfortumab vedotin, kemoterápiával összevető EV-301 vizsgálatokból, 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 az enfortumab vedotin terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,64 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a docetaxel komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 33 éves időtávon. Ennek megfelelően az enfortumab vedotin terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (15 655 784 Ft/QALY).

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az enfortumab vedotin terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,52 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a paclitaxel komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 33 éves időtávon. Ennek megfelelően az enfortumab vedotin terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (15 655 784 Ft/QALY).

Az enfortumab vedotin terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a pre-progresszió állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az enfortumab vedotin 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 az enfortumab vedotin terápia esetében (figyelembe véve a 10%, 20%, 20%, 20%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 5,5; 16,5; 27,5; és 38,5 főre tehető.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Padcev listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. Az EV-301 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő (5 hónap) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor kemoterápiák esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. A kemoterápiás gyógyszeres kezelés költsége évente XXX-XXX Ft.

### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az enfortumab vedotin terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft; XXX Ft; XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A kemoterápia komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft; XXX Ft; XXX Ft; XXX Ft.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

Az EV-301-es klinikai vizsgálat egy globális, nyílt, fázis III-as vizsgálat volt. A vizsgálat nyílt jellege miatt közepes torzítási kockázattal jellemezhető.

A vinflunine rendelkezik törzskönyvvel urotheliális karcinóma indikációban, de nem szerepel a jelenleg hatályos Kemoterápiás szabálykönyvben.

A Kérelmező nem számol a vinflunine-nal, mint potenciális komparátorral, de az enfortumab vedotin relatív hatásosságát jellemző EV-301 vizsgálatban szerepelt a kontrollkaron.

### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező hosszútávon fennmaradó előnyt feltételezett. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a hosszútávú előny feltételezése egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a választott időtáv, a hazai teljes lakosságban várható túlélés és a kérelmezett készítmény terápiás helyét figyelembe véve túl hosszú. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a paclitaxel komparátorral szemben a benyújtott szakirodalom szerint nincs statisztikailag szignifikáns előny a teljes túlélés tekintetében. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az OS előny hiánya egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező kar specifikus hasznossági súlyokat alkalmazott. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a kar specifikus hasznosságok egy jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

## 8. Nemzetközi kitekintés

A **kanadai CDA-AMC** 2022 januárjában kelt állásfoglalásában támogatta az enfortumab vedotin támogatásba történő felvételét, ha bizonyos feltételek teljesülnek, mint például az 93%-os árredukció a taxához képest.

A **francia HAS** 2022 decemberi értékelése szerint az enfortumab klinikai előnye az kérelmezett indikációban jelentős és támogatta a hatóanyag térítését(támogatását?), de két év utáni újraértékelésének szükségességét fogalmazta meg a toleranciával kapcsolatos bizonytalanságok miatt. Az Átláthatósági Bizottság az enfortumab vedotin klinikai többletelőnyét kismértékűnek (IV, mineur) minősítette a terápiás stratégiában az életminőség javulására vonatkozó bizonyítékok hiánya miatt.

A **német IQWiG** 2022 decemberében megjelent állásfoglalása szerint azok számára, akik kemoterápiára alkalmasak az enfortumab vedotin csekély hozzáadott előnye feltételezhető vinflunine monoterápia vagy ciszplatin-gemcitabin komparátor terápiákhoz képest. Olyan betegek, akik számára a kemoterápia nem lehetséges, a hozzáadott előny nem bizonyított a BSC komparátorhoz viszonyítva.



Az **ír NCPE** 2023 júliusában megjelent állásfoglalása szerint a kérelmezett indikációban az enfortumab vedotin (Padcev®) csak akkor kerüljön támogatásra, ha a költséghatékonyság javítható a meglévő kezelésekhez képest. Az **ír HSE** ártárgyalásokat követően jóváhagyta a támogatást 2023. decemberében.

A **brit NICE** benyújtott evidenciák hiányában nem tudta a hatóanyag értékelését elvégezni a kérelmezett indikációban.

A **skót SMC** a forgalomba hozatali engedély jogosultjának beadványa hiányában az enfortumab vedotin (Padcev®) alkalmazását nem ajánlotta az NHSScotland területén.

## 9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékok alapján az **enfortumab vedotin** hatóanyag klinikai többletelőnyt nyújt a **kemoterápia** (docetaxel, paclitaxel, vinflunine) **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **teljes túlélés (OS) végponton**. (A medián OS 12,91 hónap vs 8,94 hónap) Ezt **közepes evidencia szintű, közepes torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az enfortumab vedotin alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a docetaxel és paclitaxel komparátorokkal szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a docetaxel és paclitaxel 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 az enfortumab vedotin költséghatékonyságának igazolásához. Az enfortumab vedotin társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

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

- hatásossági inputok
- hasznossági súlyok
- időtáv

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