

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya

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

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

„Pembrolizumab enfortumab vedotinnal kombinálva olyan nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére, akik platinaalapú kemoterápiás kezelésre alkalmasak.”

A készítmény hatóanyaga az L01FF02 ATC-kódú **pembrolizumab**, mely jelenleg tételesen támogatott 7/b15, 7/b16, 8/a7, 8/a11, 8/c5, 8/d5, 14, 14/a pontok szerint (Hodgkin-lymphoma, nem kissejtes tüdőrák, tripla negatív emlőrák, fej-nyaki laphámsejtes carcinoma, melanoma indikációkban).

A Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x4 ml készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„A KEYTRUDA enfortumab vedotinnal kombinálva nem reszekábilis vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél.”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére, akik	enfortumab vedotin (1,25 mg/kg iv. minden ciklus 1. és 8. napján, 3 hetes ciklusokban) + pembrolizumab (200 mg iv. a ciklusok 1. napján, max. 35 ciklus)	gemcitabin és ciszplatin/ karboplatin, (majd fenntartó avelumab) gemcitabin és ciszplatin/ karboplatin egyedi elbírálás alapján: nivolumab, gemcitabin és ciszplatin/ karboplatin, majd fenntartó nivolumab	PFS, OS, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (EV-302 vizsgálat)	platinaalapú kemoterápiás kezelésre alkalmasak		gemcitabin (1000 mg/m ² az 1. és 8. napon) + ciszplatin (70 mg/m ² a ciklusok 1. napján) vagy karboplatin (4,5-5 mg/ml AUC a ciklusok 1. napján) max. 6 ciklus + elérhetőség esetén fenntartó terápia	PFS, OS, ORR, DOR, biztonságosság, életminőség
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő				PFS, OS, ToT

DOR: válasz időtartama; ORR: objektív válaszára; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés; ToT: kezelésen töltött idő

Forrás: T&F saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. Előzmények

A kérelmezett Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel a kérelmezett indikációban kombinációban alkalmazandó Padcev 30 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak. A Téf XXX számú, 2025.05.15-én kelt értékelésének konklúziója a következő:

„A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének Téf által javasolt besorolása szerint az enfortumab vedotin-pembrolizumab terápia közepes mértékű) klinikai többletelőnyt nyújt a kemoterápia (gemcitabin + ciszplatin és a gemcitabin + karboplatin) komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető PFS és OS végpontokon. Ezt közepes evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

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

A Padcev készítmény TÉB tárgyalására 2025. 06. 04-én került sor. A TÉB konklúziója a következő volt:

„A TÉB abban az esetben támogatja a kombinációs kezelés befogadását, ha terápiás költsége nem haladja meg egy betegre vetítve a kemoterápia+avelumab fenntartó terápia költségét.”

3. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

3.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus UC-ben szenvedő betegek esetében első vonalban enfortumab vedotin + pembrolizumab kezelés javasolt. Amennyiben ez kontraindikált vagy nem elérhető, az alternatív terápia kiválasztása a ciszplatinra való alkalmasságon alapul. Ciszplatin terápiára alkalmas betegek esetén nivolumab + gemcitabin és ciszplatin, vagy a ciszplatin + gemcitabin + (amennyiben a betegség nem progrediált) fenntartó avelumab terápia javasolt. Azon betegek esetén, akik ciszplatin terápiára nem alkalmasak, egyéb alternatívák lehetnek a gemcitabin + karboplatin fenntartó avelumabbal vagy a pembrolizumab monoterápia.

A nemzetközi irányelvek a kérelmezett terápiát magas szinten ajánlják [EAU: Erős ajánlás; NCCN: Category 1, preferált kezelés; ESMO: I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].

3.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Hazai környezetben a hólyagrák finanszírozási eljárásrendje szerint a metasztatikus daganatok kezelési lehetőségei közé a palliatív sebészet, palliatív sugárterápia és kemoterápia tartozik. A kemoterápia utáni fenntartó avelumab kezelés tételesen támogatott.

3.3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a platinaalapú kemoterápia (avelumab fenntartó kezeléssel) 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 adatok az EV-302/ KEYNOTE-A39 vizsgálatból származnak, mely egy multicentrikus, randomizált, kontrollált, nyílt elrendezésű, fázis III. vizsgálat, melyet 886, korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő beteg körében végeztek. A primer végpont a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. Eredmények: Az első adatszáraskor a medián követési idő 17,2 hónap volt. Ekkor a medián PFS 12,5 vs. 6,3 hónapnak bizonyult (HR: 0,45; 95%CI: 0,38-0,54; $p < 0,001$). A medián OS (73,4%-os érettségi szint mellett) 31,5 vs. 16,1 hónap volt (HR: 0,47; 95%CI: 0,38-0,58; $p < 0,001$). Az eredmények konzisztensek voltak az előre meghatározott alcsoportokban. Az ORR 67,7% vs. 44,4% volt, komplett válasz (CR) a betegek 29,1% vs. 12,5%-ánál volt jellemző. 29,1 hónap követési idő mellett a medián PFS 12,5 vs. 6,3 hónap (HR: 0,48; 95%CI: 0,41-0,57), a medián OS 33,8 vs. 15,9 hónap (HR: 0,51; 95%CI: 0,43-0,61), az ORR 67,5% vs. 44,2%, a medián DOR 23,3 vs. 7,0 hónap, a CR 30,4% vs. 14,5% volt.

A TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan szükséges betegszám 4,77 beteg a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 340 fő beteget figyelembe véve évente 71,28 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az EV-302 vizsgálat adatai kerültek felhasználásra.

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 pembrolizumab + enfortumab vedotin terápia alapesetben a gemcitabin + platinatartalmú kemoterápiás kezeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 32 éves időtávval számol, mely a betegkör életkorát (67,9 év) és a betegség specifikus túlélést is figyelembe véve hosszabb, mint a modellezett populáció várható élettartama.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, a KEYNOTE-A39 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a teljes vizsgálati populációra vonatkozóan.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai és a hasznossági adatok elsősorban a pembrolizumab + enfortumab vedotin terápiát a gemcitabin + platinatartalmú kemoterápiás kezelést összevető KEYNOTE-A39 vizsgálatból származnak, valamint

felhasználtak irodalmi adatokat is. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pembrolizumab + enfortumab vedotin terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a gemcitabin + platinatartalmú kemoterápiás kezelés komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 32 éves időtávon. Ennek megfelelően a pembrolizumab + 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.

A pembrolizumab + enfortumab vedotin terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a pre-progresszió állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a pembrolizumab + enfortumab vedotin gyógyszerek akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becsléshez epidemiológiai adatokat használt, valamint a Nemzeti Rákregiszter (NRR) nyilvánosan elérhető adatait elemezte. Azonban a kérelmezett indikációval érintett betegszám becslését nem támasztotta alá. A Kérelmező becslése alapján támogató döntés esetén a piaci felfutást is figyelembe véve a döntést követő évekre rendre XX, XX, XX, illetve XX fő kezelése várható.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező által becsült betegszám jelentősen magasabb, mint az Egészségügyi Szakmai Kollégium Onkológia és Sugárterápia Tagozat véleményében megjelölt betegszám, melyet a kérelmezett készítmény add-on terápiájának (Padcev 30 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátum) 2025. március 20-án a NEAK részére benyújtott társadalombiztosítási befogadási kérelme kapcsán állított ki.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Keytruda 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz listaáron számított kiszárazásonkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. Az KEYNOTE-A39 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége XXX Ft.

A komparátor gemcitabin + platinatartalmú kemoterápiás kezelés átlagos költsége évente XXX Ft, a KEYNOTE-A39 vizsgálat alapján felvett medián és maximális ciklusszámmal számolva. A komparátor kar kezelési költségében az avelumab fenntartó terápia költsége is számszerűsítésre kerül a fent említett vizsgálat alapján meghatározott arányban.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a pembrolizumab + enfortumab vedotin terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XX – XX – XX – XX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, mely tisztán gyógyszer költség, és amelyből X% a pembrolizumab költsége. A gemcitabin + platinatartalmú kemoterápiás kezelés, mint komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XX – XX – XX és XX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az EV-302 vizsgáltban a kérelmezett terápia pembrolizumab komponenséből legfeljebb 35 ciklus volt alkalmazható.

Az EV-302 vizsgálatban a komparátor karon a betegek egy része (26,4%-a) immunterápiában részesült egy későbbi terápiás vonalban (nem beleértve az avelumab fenntartó kezelést), ami hazai környezetben rendszerszinten nem támogatott.

A klinikai vizsgálat nyílt elrendezése miatt az életminőségi eredmények csak korlátozottan vehetők figyelembe.

Kezeléssel összefüggő mellékhatás miatti terápia megszakítás gyakrabban fordult elő az EV-302 vizsgálatban a kérelmezett terápia esetén (35,0% s. 18,5%).

A komparátornak választott ciszplatin és gemcitabin is szerepelnek a kontingens engedélyt kapott készítmények listáján 2025-ben és 2024-ben, illetve 2024-ben a karboplatin is.

A kérelmezett indikációban a nivolumab kezelés (ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban) támogatásba fogadási kérelmének elbírálása jelenleg folyamatban van (Opdivo, AT011/436/2024).

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legjelentősebb limitációja, hogy a költségek között olyan másodvonalbeli immunterápiák kerültek elszámolásra mindkét karon, melyek a KEYNOTE-A39 vizsgálatban szerepeltek ugyan, de a hazai környezetben rendszerszinten nem támogatott készítmények a későbbi terápiás vonalban (nem beleértve az avelumab fenntartó kezelést). A nem támogatott terápiák elemzésbe történő bevonása 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 nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE (2025.09.11.) javasolta a kérelmezett terápia alkalmazását.

Az IQWiG (2024.12.20.) a ciszplatin alapú kemoterápiára alkalmas betegkörben a megfelelő komparátornak a ciszplatin + gemcitabin, majd avelumab fenntartó kezelést tekintette, mellyel szemben nem meghatározható mértékű hozzáadott értéket állapított meg. A ciszplatin alapú kemoterápiára nem alkalmas betegkörben a megfelelő komparátornak a karboplatin + gemcitabin, majd avelumab fenntartó kezelést tekintette, mellyel szemben nagymértékű hozzáadott értéket állapított meg.

A HAS (2025.02.19.) javasolta a terápia alkalmazását, a klinikai hasznát fontosnak (*important*), a hozzáadott értékét a platina alapú kemoterápiához képest mérsékeltnek (*III, modéré*) véleményezte.

Az NCPE (2024.10.22.) rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta.

A CDA-AMC (2025.03.24.) árcsökkentés feltétele mellett javasolta a terápia támogatását.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az enfortumab vedotin + pembrolizumab kezelés közepes mértékű klinikai többletelőnyt nyújt a platina alapú kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt közepes evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pembrolizumab + enfortumab vedotin alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a gemcitabin + platinaalapú kemoterápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a gemcitabin + platinaalapú kemoterápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között a Keytruda vonatkozásában legalább XX%-os árcsökkentés lehet szükséges a pembrolizumab + enfortumab vedotin költséghatékonyágának igazolásához. A TéF által javasolt alternatív alapeset alapján hazai körülmények között legalább XX%-os árcsökkentés lehet szükséges a pembrolizumab + enfortumab vedotin költséghatékonyágának igazolásához. A Keytruda társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen többlet támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó számára.