

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Padcev 30mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

Pembrolizumabbal kombinációban olyan nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelése, akik platinaalapú kemoterápiás kezelésre alkalmasak.

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

A **Padcev 30mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„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	nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő felnőttek, akik platinaalapú kemoterápiás kezelésre alkalmasak	Enfortumab vedotin: iv. 1,25 mg/ttkg 3 hetes (21 napos) ciklusok 1. és 8. napján Pembrolizumab: iv. 200 mg 3 hetente vagy 400 mg 6 hetente (max. 35 ciklus)	gemcitabin és ciszplatin/ karboplatin, (majd fenntartó avelumab) gemcitabin és ciszplatin/ karboplatin nivolumab, gemcitabin és ciszplatin/ karboplatin, majd fenntartó nivolumab (nem támogatott)	PFS, OS, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	felnőtt betegek radiológiailag dokumentált, szövettanilag igazolt, nem operálható, lokálisan	Enfortumab vedotin: iv. 1,25 mg/ttkg 3 hetes (21 napos) ciklusok 1. és 8. napján Pembrolizumab:	gemcitabin (1000 mg/m ² az 1. és 8. napon) és ciszplatin (70 mg/m ²) /karboplatin (4,5-5 mg/ml/perc AUC)	PFS, OS, teljes válasz, DOR, fájdalom progressziójáig

	előrehaladott vagy áttétes urothelialis karcinómával	iv. 200 mg 3 hetente (legfeljebb 35 ciklus)		eltelt idő, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kérelemmel megegyezik			

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

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

2.2. 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.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a gemcitabin + ciszplatin és a gemcitabin + karboplatin terápiákat választotta komparátorként (kemoterápiás kódok: 7051 és 7320).

A Kérelmező komparátor-választása a hazai támogatási rend figyelembevételével megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- támogatottan elérhető a gemcitabin + ciszplatin (vagy gemcitabin + karboplatin) terápiát követő avelumab fenntartó terápia (ha nincs progresszió)

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Az enfortumab vedotin plusz pembrolizumabnak a kemoterápia (gemcitabin + cisplatin és a gemcitabin + karboplatin) komparátorhoz viszonyított relatív hatásosságát egy fázis III-as, globális, nyílt, randomizált vizsgálat, az EV-302-es vizsgálat jellemzi. Az eredmények bemutatása az első adatzárás alapján történt (2023.08.08.).

A vizsgálatban PFS és OS végpontokban többletelőny igazolódott.

Összesen 886 beteget randomizáltak: 442 főt az enfortumab vedotin-pembrolizumab karra, 444-et pedig a kemoterápiás karra. A túlélés medián követési ideje 2023. augusztus 8-án 17,2 hónap volt. A progressziómentes túlélés (PFS) hosszabb volt az enfortumab vedotin-pembrolizumab csoportban, mint a kemoterápiás csoportban (medián 12,5 hónap vs. 6,3 hónap;

a betegség progressziójának vagy halálának kockázati aránya 0,45; 95%-os CI, 0,38-0,54; $P < 0,001$), ahogy a teljes túlélés (OS) is (medián 31,5 hónap vs. 16,1 hónap; a halálozás kockázati aránya 0,47; 95%-os CI, 0,38-0,58; $P < 0,001$). A medián ciklusszám 12 (tartomány 1-46) volt az enfortumab vedotin-pembrolizumab csoportban és 6 (tartomány, 1-6) a kemoterápiás csoportban. A kezeléssel összefüggő 3-as vagy magasabb fokozatú nemkívánatos események az enfortumab vedotin-pembrolizumab csoportban a betegek 55,9%-ánál, a kemoterápiás csoportban pedig 69,5%-ánál fordultak elő.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező elemzésében a direkt összehasonlításból származó bizonyítékot szolgáltató EV-302 vizsgálatot vette alapul (ld. 3.4.1. fejezet).

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 + pembrolizumab terápia alapesetben gemcitabin + ciszplatin/karboplatin terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (68 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, EV-302 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 + pembrolizumab hatóanyagot és a gemcitabin + ciszplatin/karboplatin kezeléssel összevető EV-302 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 üzleti titoknak nyilvánította a költség-hatékonysági elemzés konklúzióját és így implicite nem járult hozzá a megosztásához. Ebbe beleértve a hagyományosan általunk publikálásra kerülő számszerűsíthető egészség nyereséget és a költség-hatékonyság meglétének tényét. Ezen okokból a Technológia-értékelő Főosztály a Kérelmező igényeinek megfelelően eltekint az alfejezet kitöltésétől.

Azonban felhívjuk a figyelmet, hogy a Technológia-értékelő Főosztály ezt kerülendő gyakorlatnak tartja.

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 + pembrolizumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 12, 38, 163 és 251 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Padcev listaáron számított kiszerezéskénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, Az EV-302 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben (a Keytrdával együtt) XXX Ft. A komparátor kemoterápiák esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. Az kemoterápiás kezelés költsége évente XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

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

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok bizonytalanságot hordoznak a klinikai végpont adatainak éretlensége miatt.

Fokozott felügyelet alatt álló készítmény.

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 hatóanyaggal kombinációban adandó pembrolizumab a kérelmezett indikációban nem rendelkezik rendszerszintű támogatással.

A nivolumab terápiának (ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban) támogatási rendszerbe való felvétele jelenleg elbírálás alatt van a nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális karcinóma elsővonalbeli kezelésére.

7.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy az időtáv túl hosszú figyelembe véve a modellezett populáció életkorát. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtávegy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC a 2024-11-29-én kelt állásfoglalásában az enfortumab vedotint pembrolizumabbal kombinációban feltételekkel javasolta olyan felnőtt betegek kezelésére, akiknek nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis karcinómája (mUC) van, és korábbi szisztémás kezelésben nem részesültek mUC-ra. Feltétel volt például, hogy a betegek jó performance státuszúak legyenek, továbbá a jogosult betegek körét is egyértelműsítették, meghatározták, hogy a kezelést progresszióig, elfogadhatatlan toxicitásig és a pembrolizumabot max. 24 hónapig lehet adni, továbbá a pembrolizumabbal együtt 78%-os árredukciót is javasoltak.

A francia HAS 2025-02-19-én kelt véleménye szerint a kérelmezett indikációban az enfortumab vedotin pembrolizumabbal kombinációban nyújtotta terápiás előnye (SMR) fontos, a platina alapú kemoterápiával szemben vett klinikai többletelőnye mérsékelt (ASMR: modéré/III). Kiemelte továbbá, hogy nem állnak rendelkezésre életminőségre vonatkozó megbízható adatok.

A német IQWiG 2025-04-03-án közzétett állásfoglalása szerint azon betegek esetén, akik számára a ciszplatin alapú terápia megfelelő kezelési lehetőséget jelent, az enfortumab vedotin+pembrolizumab nem számszerűsíthető hozzáadott előnye valószínűsíthető ciszplatin+gemcitabin és fenntartó avelumab komparátorral szemben. Azon betegek esetén, akik számára a ciszplatin alapú terápia nem megfelelő kezelési lehetőség: jelentős hozzáadott előny valószínűsíthető karboplatin+gemcitabin és fenntartó avelumab komparátorhoz viszonyítva.

Az ír NCPE és a brit NICE állásfoglalásának közzététele az értékelés elkészítésekor még folyamatban volt.

9. Konklúzió

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 Kérelmező kérésére a TéF nem mutatja be nyilvánosan a költség-hatékonysági konklúziót.