

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya és benyújtója

A kérelem az **Imfinzi 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Az IMFINZI gemcitabinnal és ciszplatinnal kombinálva neoadjuváns kezelésként, ezt követően radikális cisztektómia után IMFINZI monoterápiás adjuváns kezelésként javallott felnőtteknél a reszekálható izominvazív hólyagcarcinoma (MIBC) kezelésére.”

A készítmény hatóanyaga, az L01FF03 ATC-kódú durvalumab hatóanyag, mely jelenleg támogatott a következő tételes ponton:

8/a10.: Lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem-kissejtes tüdőkarinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknek a daganatában a tumorsejtek \geq 1%-a PD-L1 (Programmed death-ligand 1)-expressziót mutatnak, és akiknek a betegsége a platina-alapú kemoirradiáció után nem progrediált.

Az IMFINZI készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„Az IMFINZI gemcitabinnal és ciszplatinnal kombinálva neoadjuváns kezelésként, ezt követően radikális cystectomy után IMFINZI monoterápiás adjuváns kezelésként javallott felnőtteknél a reszekálható izominvazív hólyagcarcinoma (MIBC) kezelésére.”

A kérelem PICO struktúráját a 2. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	ciszplatin alapú kemoterápiára alkalmas, reszekálható izominvazív hólyagcarcinómában szenvedő felnőttek	4 ciklus durvalumab + <u>gemcitabin + ciszplatin:</u>	<u>4 ciklus gemcitabin + ciszplatin:</u>	pCR, EFS, OS, EFS24, MFS, DSS, radikális cisztektómián átesettek aránya, radikális cisztektómiáig eltelt idő, PFS2, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált		1500 mg durvalumab megfelelő vesefunkció (CrCl \geq 60 ml/perc): az 1. napon: 70 mg/m ² ciszplatin + 1000 mg/m ² gemcitabin + 1000 mg/m ² ciszplatin + 1000 mg/m ² gemcitabin –	megfelelő vesefunkció (CrCl \geq 60 ml/perc): az 1. napon: 70 mg/m ² ciszplatin + 1000 mg/m ² gemcitabin; a 8. napon: 1000 mg/m ² gemcitabin –	

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő		mg/m ² gemcitabin; a 8. napon: 1000 mg/m ² gemcitabin – 21 napos ciklusokban borderline vesefunkció (CrCl ≥40 ml/perc és <60 ml/perc): az 1. napon: 35 mg/m ² ciszplatin + 1000 mg/m ² gemcitabin; a 8. napon: 35 mg/m ² ciszplatin + 1000 mg/m ² gemcitabin – 21 napos ciklusokban <u>radikális cisztektómia</u> <u>durvalumab monoterápia</u> : 1500 mg 4 hetente, legfeljebb 8 ciklusban	21 napos ciklusokban borderline vesefunkció (CrCl ≥40 ml/perc és <60 ml/perc): az 1. napon: 35 mg/m ² ciszplatin + 1000 mg/m ² gemcitabin; a 8. napon: 35 mg/m ² ciszplatin + 1000 mg/m ² gemcitabin – 21 napos ciklusokban <u>radikális cisztektómia</u> <u>aktív megfigyelés</u>	TTR, TTD, ToT

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az indikáció kezelésére leginkább ciszplatin alapú kemoterápiás protokollok (gemcitabin + ciszplatin vagy ddMVAC, neoadjuvánsan vagy adjuvánsan) és perioperatív kemoterápiával kombinált immunterápia (gemcitabin + ciszplatin + durvalumab/nivolumab) ajánlottak a ciszplatin terápiára alkalmas betegeknek. Adjuvánsan nivolumab vagy pembrolizumab terápia alkalmazható korábbi platinum alapú terápia alkalmazásától függetlenül. Szintén adjuvánsan hatásos lehet radiokemoterápia.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg kemoterápia protokollok támogatottak. Eltérő indikációkban nivolumab és pembrolizumab hatóanyagú készítmények befogadása folyamatban van.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében 4 ciklus gemcitabin + ciszplatin kezelés a komparátor terápia.

A komparátor alkalmazását szakmai irányelvek támogatják, azonban limitációja, hogy egyik jelenleg támogatott hazai kemoterápiás protokollal sem egyezik meg.

4. A kérelmezett technológia orvos szakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló 1063 beteg bevonásával készült fázis III-as, randomizált, nyílt, multicentrikus NIAGARA klinikai vizsgálatban szignifikáns többletelőny igazolódott komplett

remisszió (OR: 1,49), eseménymentes túlélés (HR: 0,68) és teljes túlélés (HR: 0,75) végpontokban neoadjuváns gemcitabin + ciszplatin kemoterápia, majd cisztektoániát követő aktív megfigyelés komparátorhoz képest.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a NIAGARA klinikai 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 neoadjuvánsan gemcitabin + ciszplatin kemoterápiával kombinációban megkezdett, majd műtét után monoterápiában, adjuvánsan folytatott durvalumab (a továbbiakban durvalumab + kemoterápia kombináció) alapesetben a neoadjuváns gemcitabin + ciszplatin kemoterápia, majd műtét (a továbbiakban kemoterápia) kezeléssel került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 28 napos ciklusokban 25 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (64,4 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a durvalumab + kemoterápia kombináció kezelést a kemoterápia kezeléssel összevető NIAGARA klinikai 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.

A kérelmezett durvalumab + kemoterápia kombináció ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely azt követően fokozatosan XXX Ft-ra csökken. A komparátor ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely azt követően fokozatosan XXX Ft-ra csökken.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a durvalumab + kemoterápia kombináció esetében többlet-egészségnyereséget (XX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 25 éves időtávon. Ennek megfelelően a durvalumab + kemoterápia kombináció alapesetben számított ICER értéke (XXX Ft / QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP egyszeresében meghatározott küszöbértéke (8 517 790 Ft / QALY).

A durvalumab + kemoterápia kombináció által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az eseménymentes állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a durvalumab akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmazott, kiegészítve saját becsléssel, mely alapján a teljes kezelt

betegszám a durvalumab + kemoterápia kombináció esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 20, 40, 55 és 66 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Imfinzi listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Az alkalmazási előírás szerinti 4 ciklus neoadjuváns és 8 ciklus adjuváns adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége a kemoterápia és a műtét költségei nélkül XXX Ft.

A komparátor kemoterápia kezelés költsége XXX Ft. A radikális cisztektómia műtéti eljárás költségeinek meghatározásakor a Kérelmező azt feltételezte, hogy a költségek 4,55% : 95,45% arányban oszlanak meg a 11P 566B és 11P 566C HBCS kódú beavatkozások között, így a műtét súlyozott átlagos költsége XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az Imfinzi + kemoterápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A teljes jelenlegi piac költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A T2N0 alcsoport eseménymentes és teljes túlélésbeli javulása nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Patológiás teljes válasz végpontban mind a T2N0, mind a súlyosabb stádiumú alcsoport eredményei szignifikánsan javultak, azonban ez csak a neoadjuváns szakasz hatásosságát jellemzi. Limitáció továbbá a teljes túlélés végpont eredményeinek éretlensége.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező mindkét karon ugyanolyan típusú parametrikus modelleket használt az egészségnyereség hosszútávú becslésére, azonban így a komparátor kar esetén nem a legjobban illeszkedő parametrikus túlélési modellek kerültek kiválasztásra. Az egészség-gazdaságtani elemzésben használt parametrikus túlélési modellek egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényezők, melyek nem jelentősek.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a kemoterápiák finanszírozása HBCS alapon történik, emiatt ezen kezelések esetén a gyógyszerköltségek és a HBCS, mint adminisztrációs költség egyidejű elszámolása valószínűleg túlbecsüli a finanszírozó valós költségeit, mivel a HBCS-k tartalmazzák a gyógyszerköltségeket is. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a kemoterápia költsége egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellezett időtáv túlságosan hosszú. A Kérelmező által választott időtáv (25 év) meghaladja a magyar populáció átlagos várható túlélését, mely az Eurostat 2023-as adatai alapján 64 éves korban 17,5 év. Az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

7.3. Költségvetési-hatás becslés limitációi

A költségvetési hatás becslés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által számszerűsített nettó költségvetési hatás nem értelmezhető, mivel a kérelmezett terápia add-on terápia.

A költségvetési hatás becslés további limitációja, hogy az egészség-gazdaságtani modellhez hasonlóan a kemoterápia költsége a releváns HBCS költségén felül az egyes hatóanyagok gyógyszerköltségét is tartalmazza.

Ezen limitációkat figyelembe véve a Technológia-Értékelő Főosztály a következő alternatív költségvetési hatás számítását készítette el. Bruttó nagykereskedelmi áron számítva az Imfinzi + kemoterápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán az Imfinzi gyógyszerköltsége XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft).

8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint a durvalumab + ciszplatin + gemcitabin perioperatív terápia nagymértékű klinikai többletelőnyt nyújt a ciszplatin + gemcitabin neoadjuváns terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető teljes patológiai válasz és eseménymentes túlélés végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján a durvalumab + kemoterápia kombináció alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsíthető a kemoterápia komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a kemoterápia 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 a durvalumab + kemoterápia kombináció költséghatékonyának igazolásához.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

A Technológia-Értékelő Főosztály által a Vezetői összefoglaló 0.-es alfejezetben megfogalmazott limitációk figyelembevétele módosíthatja ezen konklúziót. Ezen alternatív scenárióban a durvalumab + kemoterápia kombináció technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A limitációkat is figyelembe vevő elemzés alapján hazai körülmények között legalább XX%-os árcsökkentés lehet szükséges a durvalumab + kemoterápia kombináció költséghatékonyának igazolásához.

Az Imfinzi társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményezne a finanszírozó részére.