

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR-T sejt diszperziós infúzió készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmezett támogatási kategória: **tételes, új pont.**

„A KYMRIAH legfeljebb 25 éves, gyermekkorú és fiatal felnőtt betegek akut lymphoblastos leukémiája (ALL), amely refrakter, transzplantációt követően relabáló, illetve második vagy további relapszusban van.”

A készítmény **tisagenlecleucel** hatóanyagot tartalmaz, mely jelenleg **nem támogatott**.

A Kymriah sejt diszperziós infúzió készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Kymriah az alábbiak kezelésére javallott:

- Legfeljebb 25 éves, gyermekkorú és fiatal felnőtt betegek akut lymphoblastos leukaemiája (ALL), amely refrakter, transzplantációt követően relabáló, illetve második vagy további relapszusban van.*
- Olyan relabáló vagy refrakter, diffúz nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) szenvedő felnőtt betegek, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést.”*

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

NCCN pALL v 2.2020 irányelv alapján a hemopoetikus őssejttranszplantáció (HSCT) utáni első relapszus esetén klinikai vizsgálatban való részvételt vagy a következő terápiás alternatívák egyikének alkalmazását javasolja: szisztémás kezelés, blinatumomab, tisagenlecleucel, inotuzumab. Amennyiben a kezelés hatására a beteg komplett remisszióba (CR) kerül, abban az esetben megfontolandó ismételt HSCT elvégzése. Többbszörös relapszus vagy refrakteritás esetén javasolt klinikai vizsgálatban való részvétel vagy szisztémás kemoterápia alkalmazása vagy B-sejtes ALL esetén a következő terápiás alternatívák egyike: blinatumomab, tisagenlecleucel, inotuzumab. Amennyiben a kezelés hatására a beteg komplett remisszióba (CR) kerül, abban az esetben HSCT elvégzése javasolt. A komplett remisszónál kedvezőtlenebb állapot esetén alternatív terápia és/vagy BSC és palliatív kezelés alkalmazható.

A Technológia-értékelő Főosztály által megkért szakértői vélemények alapján Magyarországon az indikációban az alábbi terápiákat alkalmazzák:

A 0-18 éves korú betegpopulációban alkalmazott standard kezelések elsősorban az ALL-IC REZ, esetenként a FLAG-IDA protokollok, illetve az allogén HSCT. Egyedi támogatás keretében blinatumomab vagy inotuzumab ozogamicin terápiák adhatók. Refrakter esetekben a standard terápián túl ABL1 transzlokáció esetén tirozin kináz inhibitor (TKI), t(12;19) esetén venetoclax alkalmazandó. Transzplantáció után relabáló betegek körében ismételt transzplantáció vagy blinatumomab kezelés jöhet szóba. Második vagy további relapszus esetén az eddig ismertetett terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre.

Újonnan diagnosztizált 18-25 éves korú betegeknél az ALL-IC 2009, GINEMA, egyes esetekben augmentált HyperCVAD protokollok kerülnek alkalmazásra. Refrakter betegknél allogén transzplantáció elvégzése szükséges, illetve egyedi támogatás keretében elérhetők a blinatumomab vagy inotuzumab ozogamicin terápiák. Transzplantáció után relabáló betegek számára a refrakter esetekben alkalmazott szerek, illetve donor lymphocita infúzió (DLI) és 2. allogén transzplantáció alkalmazható. Második vagy további relapszus esetén a refrakter betegségénél felsorolt terápiák állnak rendelkezésre.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során a salvage kemoterápiát (ALL-IC protokoll) jelölte meg fő komparátorként, ugyanakkor szcenárió elemzés keretében további komparátorokkal szemben is meghatározta a tizagenlekleucel költség-hatékonyságát. A választott komparátorok a következők voltak: clofarabin monoterápia, clofarabin kombinációs terápia, blinatumomab.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzései:

A klofarabin terápia jelenleg tételes támogatás keretében érhető el.

A blinatumomab és inotuzumab ozogamicin terápiákhoz a betegek feltehetőleg egyedi támogatás keretében jutnak hozzá.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A relabáló vagy refrakter (r/r) B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermekkorú és a fiatal felnőtt betegeknél a tizagenlekleucel kezelés biztonságosságát és hatásosságát egy pivotális (B2202) és két támogató (B 2205J és B2101J) nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban értékelték (összesen 160, legfeljebb 25 éves életkorú beteg).

A r/r B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő gyermekkorú és fiatal felnőtt betegekkel végzett pivotális vizsgálat (B2202) egy multicentrikus, egykaros, 2. fázisú vizsgálat volt. A beválogatott 92 beteg közül 75 kapott tizagenlekleucel infúziót. Az infúziót kapott betegek 8%-ának volt primer refrakter, 92%-ának pedig relabáló betegsége, illetve 53,3%-uk részesült korábban 1, 8%-uk pedig 2 megelőző őssejttranszplantációban. Az elsődleges hatásossági végpont az infúziót követő 3 hónapon belüli teljes remissziós ráta (ORR=CR+CRi) volt. A 13,1 hónapos medián követési idő mellett a vizsgálatban megfigyelt

ORR 81,3% volt az infúziót kapott betegek körében (CR: 60%; CRi: 21,3%). A másodlagos hatásossági végpontok közül a remisszió időtartamának mediánját nem érték el a vizsgálat során, 12 hónapnál az eseménymentes túlélés valószínűsége 50,5%-nak, a teljes túlélés valószínűség 76,4%-nak adódott az infúzióban részesült betegek körében. Ezen betegek között az OS mediánja 19,1 hónap volt, az EFS mediánját nem érték el.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Az engedélyezés alapját képező hatásossági és biztonságossági adatok egy fázis II-es, egykarú vizsgálatból származnak.

Az NCCN érvényes szakmai irányelvében a tizagenlekleucel szerepel a többszörösen relabáló vagy refrakter betegség esetén, illetve HSCT utáni első relapszus kezelésében javasolt terápiás alternatívák között.

4.3. Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

A vizsgálatok alapján a terápia hatásos, ugyanakkor direkt összehasonlító tanulmányból származó adatok hiánya miatt a klinikai előny mértéke bizonytalan a lehetséges komparátorokkal szemben.

Az engedélyezés alapját az egykarú, fázis II-es ELIANA vizsgálat képezte. A pivotális tanulmány eredményein kívül egy fázis I/IIa, egy centrumú, egykarú, dóziskereső vizsgálatból és egy fázis II, multicentrikus, egykarú, nyílt elrendezésű szupportív vizsgálatból származó adatokat is felhasználtak.

A jelenleg elérhető eredmények alapján a jelentős konklúzió levonása nehézségekbe ütközik. A hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak a következők miatt:

- hosszútávú hatásossági eredmények hiánya (fenntartott válaszreakció ideje),
- kicsi vizsgálati elemszám, rövid követési idő, magas cenzorálási arány.

Nem áll rendelkezésre információ a készítmény ismételt alkalmazására vonatkozóan.

A készítmény fokozott felügyelet alatt áll.

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 tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúziót többféle komparátorral (így az elsődleges komparátorként alkalmazott salvage kemoterápiával, valamint klorafibin mono- és kombinációs terápia, blinatumomab, illetve ezek kombinációjából előálló salvage terápia) lehet összehasonlítani. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az

elemzés havi ciklusokban élethossziglani időtávval számol, melyet a Kérelmező a modellezett betegpopuláció átlagéletkorát (12 év) figyelembe véve 88 évben számszerűsít.

5.2.Egészség-gazdasági elemzés input adatai

Az elemzésben vizsgált eljárások közül a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió hatásossági adatainak forrása az ELIANA, B2101J, ENSIGN vizsgálatok összesített adataiból, míg a komparátor eljárások hatásossági adatainak inputjai szekunder adatforrások. A hasznossági adatok forrása alapesetben szekunder adatforrás, az erőforrás-felhasználási mintázatok forrása az NCCN releváns irányelve, amihez a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió esetén az ELIANA vizsgálat protokollját is felhasználták. Az egységköltségek hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak. A hosszú távú halálozás okspecifikus standardizált mortalitási hányadosa szekunder adatforrásból származik.

5.3.Egészség-gazdasági elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdasági elemzés a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió esetében többlet-egészségnyereséget (7,15 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a salvage kemoterápiával szemben az alapesetben bemutatott 88 éves időtávon, így a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió inkrementális költséghatékonysági hányadosa alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték alatt van. A tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió által elért többlet-egészségnyereség forrása az eseménymentes állapotban eltöltött idő; a várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

5.4.Egészség-gazdasági elemzés limitációi

Összefüggésben az itt vizsgált eljárások klinikai vizsgálatainak elrendezésével (egyszerű vizsgálatok) az egészség-gazdasági elemzésben az egyes kezelési karokhoz tartozó túlélési görbék illesztése és extrapolációja egymástól függetlenül történt, mely jelentős bizonytalanságot rejt és csökkenti az eredmények külső validitását, adaptálhatóságát. A klinikai evidenciák eltérő időtávon és végponton állnak rendelkezésre az összehasonlított eljárásokkal kapcsolatban, ami miatt az eljárásokról alkotott feltételezések hatása is eltérő a modellben.

A hatásossági adatok forrásaként megadott klinikai vizsgálatok rövid időtávja miatt nem egyértelmű, hogy a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzióra adott kedvező válasz meddig maradhat fent a vizsgált betegkörben, valamint az hasonló mértékben jelenik-e meg további végpontokon, például a teljes túlélésben. Ezzel összefüggésben, az egészség-gazdasági elemzés – különösen a rendelkezésre álló klinikai evidenciákban vizsgálthoz képest - extrém hosszú időtávot ölel fel, a hozzáadott érték becslésében jelentős szerepet játszanak a hosszú távú túléléssel kapcsolatos feltételezések.

Az egészség-gazdasági elemzésben bemutatott erőforrás-felhasználási adatok jelentős mértékben támaszkodnak a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió klinikai

vizsgálataira, valamint nemzetközi irányelvekre, így az ezeket használó költségbecslések eltérőek lehetnek attól, amit a hazai egészségügyi rendszerben megfigyelhetünk.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére a Nemzeti Rákregiszter adatait alapul véve epidemiológiai megközelítést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám (figyelembe véve a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió várható piaci részesedését is) az 1., 2., és 3. év végére 8, 10, 12 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező által készített költségvetési hatás elemzésében a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió kezelésenkénti ára XXX Ft, melyhez XXX Ft adminisztrációs költség, valamint az allogén őssejttranszplanáció, mellékhatások kezelési költségei is társulnak. A költségvetési hatás elemzésében használt salvage kemoterápia komparátor esetén a kemoterápia költsége (XXX Ft), valamint az allogén őssejttranszplanáció költségei számszerűsítettek.

A tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió kezelésenkénti költsége (figyelembe véve az őssejttranszplantáció szükségességének alacsonyabb hányadából eredő megtakarításokat is) XXX Ft. A komparátor esetén várható költség XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított bruttó költségvetési hatás (a salvage kemoterápia komparátort figyelembe véve) a támogató döntést követő három évben rendre XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft körül alakul a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió esetén. A támogató döntés nettó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, majd XXX Ft. A költségvetési hatás a költséghatékonysági elemzésben szereplő további komparátorokkal szemben nem lett számszerűsítve.

7. Nemzetközi kitekintés

A NICE további adatgyűjtés szükségessége mellett a Cancer Drugs Fund terhére, *managed access agreement*tel biztosítja a hozzáférést a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzióhoz a 25 évesnél nem idősebb, relabáló vagy refrakter (r/r) B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek esetén. Megjegyzik, hogy a készítmény engedélyezése során nem tértek ki a kezelés Philadelphia kromoszóma státusz szerinti specifikus jellegzetességeire. Az engedély alapján a kezelési módszer Ph státusztól függetlenül alkalmazandó minden indikációs körbe tartozó betegre. Az a vélemény született, hogy a Ph státusztól függő speciális jellemzőket részletezni kellene.

Az SMC a „Patient Access Scheme” feltételeivel javasolja a támogatását, az alkalmazási előírás szerinti indikációjában.

A G-BA – orphan gyógyszerkészítmény lévén - igazoltnak tekinti a gyógyszerkészítményt jelentős hozzáadott értékét, az IQWiG pedig értékelte a készítményt.

Az NCPE addig nem javasolja a gyógyszerkészítmény alkalmazását az indikációban, amíg a költséghatékonyság igazolásra nem kerül.

A HAS lényeges előnyt azonosított a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió pALL indikációja esetén, a hozzáadott érték nagysága ASMR III (*modéré*).

Az amerikai Institute for Clinical and Economic Review értékelte a készítményt, lényeges hozzáadott értéket azonosítva, de kiemelte a klinikai evidenciák bizonytalanságát is.

8. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a tizagenlekleucel terápia hatásosan és biztonságosan alkalmazható a kérelmezett indikációban.

Nem áll rendelkezésre közvetlen összehasonlításra alapuló információ a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió relatív hatásosságáról az eseménymentes- és teljes túlélésre vonatkozóan a kezelés lehetséges komparátoraival kapcsolatban.

A Kérelmező elemzése alapján a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költség-hatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve hazai körülmények között a rendelkezésre álló információk alapján a salvage kemoterápia komparátorral szemben valószínűleg költséghatékony. A tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió befogadása esetén jelentős költségvetési kiáramlás várható.

Jelen kérelem következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága rendkívül korlátozott az alábbi okok miatt:

- bizonytalanság az egészségnyereség pontos mértékére vonatkozóan, következésképpen a költséghatékonyság vonatkozóan is a hosszútávú, teljes túlélésre vonatkozó adatok hiánya miatt.

Befogadása esetén javasolt:

- az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).