

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió, 1-3 zsák készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék támogatását kéri speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás** alá (közbeszerzés útján beszerzett gyógyszer) a következő új, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A Kymriah olyan relabáló vagy refrakter, diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést.”

A készítmény hatóanyaga, a még nem meghatározott (L01) ATC-kódú **tizagenlekleucel** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió 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

A nemzetközi irányelvek ajánlásai szerint a kérelmezett betegcsoportok esetében alkalmazható kezelési alternatívák a következők:

NCCN (1.2020): relapszáló / refrakter betegség

- transzplantációra alkalmas betegek másodvonalas kezelését követően részleges válasz esetén: CD19-ellenes CAR T-sejt terápia / nagy dózisú kemoterápiás autológ őssejt transzplantáció +/- sugárkezelés / klinikai vizsgálatok / allogén őssejttranszplantáció +/- sugárkezelés
- 2 relapszust követően: CD19-ellenes CAR T-sejt terápia (ha korábban még nem alkalmazták) / klinikai vizsgálatok / alternatív másodvonalas kezelés (kemoterápia +/- rituximab) / palliatív sugárkezelés / BSC

ESMO (2016): >2 relapszus / progresszió

- transzplantációra alkalmas beteg: allogén transzplantáció / új gyógyszerek klinikai vizsgálata,
- transzplantációra nem alkalmas beteg: új gyógyszerek klinikai vizsgálata / palliatív kezelés.

A kérelmezett indikációban Magyarországon jelenleg a rituximab +/- kemoterápia / transzplantáció kezelések támogatottak.

A megjelölt indikációban a terápiás szükséglet kielégítetlen (unmet medical need), mivel az elérhető kezelési alternatívák által nyújtott egészségnyereség csekély mértékű. A kérelmezett készítmény így unmet medical need kielégítését célozza

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

3. Komparátorválasztás

A **Kérelmező** a költség-hasznossági elemzésben az immunokemoterápiát választotta komparátornak (R-Gem-Ox, R-DHAP, R-ESHAP és R-IVE).

A Kérelmező a következő indoklást tette a komparátor választásához. Az R/R DLBCL-es betegek, akik nem transzplantáció várományosok, másod- vagy többedvonalban olyan salvage terápiát (immunokemoterápiákat) kaphatnak, amelyek feltételezhetően még valamennyi (nem kuratív jellegű) terápiás előnyt nyújthatnak.

A **TéF** kiegészítése szerint a komparátor-választás a fent megjelölt populációban megfelel a nemzetközi irányelvek ajánlásainak és hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat elérhető információinak. Ugyanakkor kiemelendő, hogy a kérelmezett indikáció nem szűkíti le a betegek körét azon betegekre, akik nem alkalmasak transzplantációra.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A terápia kuratív jellegére vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő információ.

A pivotális JULIET vizsgálat egy fázis 2, egykarú vizsgálat volt. Az ITT populáció eredményei:

- elsődleges végpont
 - teljes válaszadási arány (ORR; CR+PR): 33,9% (95%CI: 26,8 – 41,7).
 - komplett válasz (CR): 24,2%
 - részleges válasz (PR): 9,7%

- másodlagos végpontok:
 - válaszreakció medián időtartama (DOR) nem került elérésre (95%CI: 10,0 – NE)
 - relapszus mentesség %-os valószínűsége a 12. hónapban: 63,7%
 - teljes túlélés (OS) %-os valószínűsége a 12. hónapban: 40,2%
 - medián OS: 8,2 hónap (95%CI: 5,8 – 11,7).

Az indirekt összehasonlítás (MAIC) alapján az immunokemoterápiákhoz viszonyítva összemérhető válaszadási arány mellett hosszabb válaszreakció érhető el a tizagenlekleucel alkalmazásával.

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálat igazolta az elsődleges végpontban a tizagenlekleucel kezeléssel elérhető magasabb ORR értékét az előre meghatározott 20%-os ORR-hoz viszonyítva.

4.2.Orvosszakmai evidenciák értékelése

A pivotális vizsgálat egy fázis 2, egykarú vizsgálat volt.

Kiegészítő vizsgálati eredmények érhetőek el egy szélesebb betegpopulációt elemző fázis 2a esetsorozat vizsgálatból.

Az engedélyezési eljárás során indirekt összehasonlítást végeztek ún. történeti kontrollhoz viszonyítva (kohorsz vizsgálatok: SHCOLAR-1, CORAL, PIX-301).

Az NCCN ajánlásában szerepel a tizagenlekleucel a javasolt terápiás lehetőségek között.

Az ESMO irányelv készítésének idejében a tizagenlekleucel még nem volt engedélyezve.

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

Ritka betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer.

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

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

A populáció és komparátor meghatározásában felmerült jelentős bizonytalanságok: a transzplantációra alkalmas betegek nem kerültek kizárásra vizsgálatból; az engedélyezett terápiás javallat is lehetővé teszi ezen betegek körében történő alkalmazást. Ugyanakkor a költséghatékonysági elemzés a Kérelmező megjelölése alapján olyan populációra vonatkozik, akik alkalmatlanok SCT-re.

A klinikai vizsgálat fiatalabb betegek körében készült, mint az átlagos DLBCL betegek: a vizsgálati betegpopuláció átlag életkora 54 év volt, az újonnan felismert / megjelenő DLBCL esetek átlagos életkora 70 év körül van.

Nem áll rendelkezésre információ a készítmény ismételt alkalmazására vonatkozóan (szükségesség, hatásosság, biztonságosság).

Az EMA előírja további vizsgálatok elvégzését és azok eredményeinek benyújtását.

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 a komparátorként alkalmazott salvage kemoterápiával 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 (56 év) figyelembe véve 44 évben számszerűsít.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az elemzésben vizsgált eljárások közül a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió hatásossági adatainak forrása az JULIET vizsgálat adathalmaza, míg a komparátor eljárás hatásossági adatainak inputja a CORAL vizsgálat adathalmaza. A hasznossági adatok forrása alapesetben a JULIET vizsgálat, valamint szcenárióelemzés keretében az előbbi és szekunder adatforrások, az erőforrás-felhasználási mintázatok forrása egy NICE irányelv, amihez a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió esetén az JULIET vizsgálat protokollját is felhasználták. Az egységköltségek hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak. A hosszú távú halálozás okspecifikus standardizált mortalitási hányadosa szekunder adatforrásból származik.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió esetében többlet-egészségnyereséget (1,96 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a salvage kemoterápiával szemben az alapesetben bemutatott 44 éves időtávon, így a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió inkrementális költséghatékonysági hányadosa alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett 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-gazdaságtani elemzés limitációi

Összefüggésben az itt vizsgált eljárások klinikai vizsgálatainak elrendezésével (egyszerű vizsgálatok) az egészség-gazdaságtani 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 kérelemben is bemutatott érzékenységelemzés alapján a relatív hatásossággal kapcsolatos feltételezéseknek, a betegpopuláció életkorának és az időtávnak (így ezzel együtt a kezelés megkezdésének időpontjának) jelentős hatása van a költséghatékonysági konklúzióra.

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-gazdaságtani elemzés – különösen a rendelkezésre álló klinikai evidenciákban vizsgálthoz képest - hosszú időtávot ölel fel, a hozzáadott érték becslésében jelentős szerepet játszanak a hosszú távú túléléssel kapcsolatos feltételezések.

Az egészség-gazdaságtani 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 7, 14, 20 főre tehető. A betegszámbecslés módszertana nagymértékben támaszkodik szakértői becslésekre.

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 előkezelés (XXX Ft), mellékhatások kezelési költségei (XXX Ft) is társulnak. A költségvetési hatás elemzésében használt salvage kemoterápia komparátor esetén a kemoterápia költsége (XXX Ft), valamint XXX Ft adminisztrációs költség, XXX Ft mellékhatásköltség számszerűsített.

A tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió kezelésenkénti költsége (figyelembe véve minden fent szereplő tételt) XXX Ft. A komparátor esetén várható költség (a komparátor összetételét is figyelembe véve) XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított bruttó költségvetési hatás a támogató döntést követő három évben rendre XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft körül alakul a tizagenlekleucel-t tartalmazó diszperziós infúzió esetén. A támogató döntés nettó

költségvetési hatása (a salvage kemoterápia komparátort figyelembe véve) a követő években rendre XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, majd XXX milliárd Ft. A költségvetési hatás becslésekor a komparátor eljárások egyenlő súllyal szerepeltek az elemzésben.

7. Nemzetközi kitekintés

A NICE a „Cancer Drugs Fund” keretein belül javasolja a tizagenlekleucel alkalmazásának támogatását DLBCL-ben, a „managed access agreement” feltételeinek történő megfelelés esetén. Az SMC a „Patient Access Scheme” keretein belül javasolja a hozzáférés biztosítását.

A CADTH jelentős árcsökkentés és egyéb feltételek (pl. hosszútávú hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok gyűjtése) mellett javasolja a tizagenlekleucel támogatását.

A HAS értékelés a hozzáadott klinikai előny mértékét „minor” kategóriába sorolta.

Az IQWiG / G-BA nem értékeli a klinikai előny mértékét tekintettel arra, hogy a készítmény a ritka betegségek kezelésére szolgáló készítményként került engedélyezésre.

Az NCPE nem javasolja a készítmény támogatását a kérelmezett áron.

Az LBI-HTA nem értékelte a készítményt.

8. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható az immunokemoterápiás kezelésekkel szemben a transzplantációra nem alkalmas betegek esetében, melynek mértéke nagyfokú bizonytalanságot hordoz.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többlet-előnye nem világos a transzplantációra alkalmas betegek esetében.

A benyújtott elemzés alapján a salvage kemoterápia komparátorral szemben a technológia nem költséghatékony.

A terápia alkalmazásának bevezetéséhez további megfontolandó szempontok lehetnek az intézményi alkalmasság (összetett logisztika háttér, magas minőségű centrumok közötti és centrumokon belüli együttműködés szükséges a hematológiai, intenzív ellátási, apheresis, neurológiai, sejtterápiás és biológiai laboratóriumi és radiológiai egységek között), illetve a betegek és kezelőorvosok képzése kérdésköre.

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

- nem ismert az egészségnyereség mértéke (különös tekintettel az eltérő betegpopulációk esetében).

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



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu;
teiadmin@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor a legfrissebb evidenciák felhasználásával. Az EMA részére benyújtandó adatok:

- Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): ALL, DLBCL regiszterből
- Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): < 3 év ALL, regiszter - 2023. december
- Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): r/r DLBCL prospektív, obszervációs vizsgálat - 2022. június
- Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): r/r DLBCL - hosszú távú hatásosság, biztonságosság - C2201-vizsgálat (JULIET) fő kohorsz, 24 hónapos eredmények – következő aktualizálás: 2020. november, végső klinikai vizsgálati jelentés: 2023. augusztus

Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): r/r DLBCL hosszú távú hatásosság, biztonságosság - CCTL019H2301-vizsgálat eredményei (nyílt, fázis III vizsgálat, relapszáló vagy refrakter, agresszív B-sejtes, non-Hodgkin lymphoma, hagyományos kezelés komparátorral szemben) - 2022. június.