

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **IMFINZI 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Az IMFINZI monoterápiában javallott korlátozott stádiumú kissejtes tüdőrák (LS-SCLC – limited-stage small cell lung cancer) kezelésére olyan felnőtteknél, akiknek a betegsége platinaalapú kemoirradiáció után nem progrediált.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01FF03** ATC-kódú **durvalumab** hatóanyag, mely jelenleg támogatott a 8/a10. tételes ponton:

„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 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„Az IMFINZI monoterápiában javallott korlátozott stádiumú kissejtes tüdőrák (LS-SCLC – limited-stage small cell lung cancer) kezelésére olyan felnőtteknél, akiknek a betegsége platinaalapú kemoirradiáció után nem progrediált.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem-kissejtes tüdőkarinómában szenvedő felnőttek, akiknek a daganatában a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a PD-L1 expressziót mutatnak, és akiknek a betegsége a platina-alapú kemoirradiáció után nem progrediált	1500 mg durvalumab Q4W	aktív megfigyelés	OS, PFS, ORR, életminőség, biztonságosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján	Olyan korlátozott stádiumú nem-kissejtes		placebo	

definiált	tüdőkarcinómában szenvedő felnőttek, akik korábban platinum és etopozid radiokemoterápián estek át			
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem-kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőttek, akiknek a daganatában a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a PD-L1 expressziót mutatnak, és akiknek a betegsége a platina-alapú kemoirradiáció után nem progrediált		aktív megfigyelés kezelés nélkül	OS, PFS

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A korlátozott stádiumú kissejtes tüdőrák első vonalas kezelése a betegség kiterjedtségétől és a daganat hozzáférhetőségétől függően reszekció, kemoterápia vagy radiokemoterápia. Az elsődleges kezelést követően aktív megfigyelés és szükség/lehetőség szerint profilaktikus agyi besugárzás javasolt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai finanszírozási eljárásrend platina alapú radiokemoterápiát követően aktív megfigyelést és profilaktikus koponya besugárzást tesz lehetővé.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében aktív megfigyelés 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 durvalumab placeboval szembeni hatásosságát a kérelmezett indikációban az ADRIATIC fázis III-as, randomizált, kettősvak, placebo kontrollált, multicentrikus, nemzetközi klinikai vizsgálatban elemezték, mely során 264 beteg részesült négyhetente 1500 mg durvalumab terápiában és 266 beteg volt placeboval kezelve legfeljebb 24 hónapig. A két elsődleges végpont a teljes túlélés és progressziómentes túlélés volt.

A durvalumab kezelés részére **szignifikáns többletelőny igazolódott teljes túlélés végpontban** (placebo: medián 33,4 hónap; durvalumab: medián 55,9 hónap; 49,2%-os adatérettség) **és progressziómentes túlélés végpontban** (placebo: medián 9,2 hónap; durvalumab: medián 16,6 hónap; 58,1%-os adatérettség).

A PRO végpontokban a két kezelés hasonló eredményekhez vezetett, azonban mellkasi fájdalom enyhülése és kar/váll fájdalom kialakulási ideje alskálákon a durvalumab terápia szignifikánsan jobb életminőséget eredményezett.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy haláleset elkerüléséhez **a minimálisan kezelni szükséges betegszám 8-9 beteg** ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az ADRIATIC 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 durvalumab terápia alapesetben a megfigyeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés négyhetes ciklusokban 25 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (62 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, ADRIATIC vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a durvalumab hatóanyagot és a placebo kezeléssel összevető ADRIATIC 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.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a durvalumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,44 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a megfigyelés komparátorral szemben az alapesetben bemutatott XXX éves időtávon. Ennek megfelelően a durvalumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP XXXszerezésében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A durvalumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes 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 XXX%.

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 a durvalumab terápia esetében (figyelembe véve XXX%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Imfinzi listaáron számított kiszerezéskénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. Az ADRIATIC vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft, míg a második évben XXX Ft. A komparátor megfigyelés esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség.

6.1.Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a durvalumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, valamint XXX milliárd Ft (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX – XXX – XXX és XXX milliárd Ft). A megfigyelés komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás a Kérelmező számításai szerint XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, illetve XXX milliárd Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

A ADRIATIC vizsgálat alcsoport elemzése alapján mind a teljes túlélés, mind a progressziómentes túlélés a karboplatin alapú terápiában részesült betegkörben javult szignifikánsan, azonban hazai finanszírozási eljárásrend alapján a kissejtes tüdőrák esetében alkalmazható egyetlen radiokemoterápiás protokoll (HBCS: 7422*, radiokemoterápia, tüdőrák esetén CDDP-VP/B protokoll szerint) ciszplatin alapú.

A teljes túlélés csak azon betegek esetében javult szignifikánsan, akik napi egy alkalommal részesültek kezelésben a radiokemoterápia során.

Az ADRIATIC vizsgálat adatzárásakor az adatok még éretlenek voltak (az OS adatok érettsége 49,2%, a PFS adatoké 58,1% volt).

A durvalumab terápia során tapasztalt, pajzsmirigyet érintő nemkívánatos események (1/2 súlyossági fokú túlműködés, vagy alulműködés) előfordulásának gyakorisága jelentősen megnőtt a placebo karhoz képest.

7.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a durvalumab klinikai vizsgálatból származó OS és PFS adatok még éretlenek. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, továbbá a Kérelmező által bemutatott egészségnyereséget jelentős bizonytalansággal terheli.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, annak időtávja. Tekintettel a modellezett betegpopuláció átlagéletkorára és az ebben az életkorban (XXX év) várható élettartamra (XXX év) a TEF rövidebb időtávon való vizsgálódást is relevánsnak tart (XXX

év). Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező nem a legjobb illeszkedésű görbét választotta a ciklus specifikus kockázatok becsléséhez. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a görbe illeszkedés egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező 100%-os relatív dózisintenzitással számol, mely számításban nem jelöli meg az RDI forrását. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a TÉF által nem ellenőrizhető forrást egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a beadványban a követő terápiákra vonatkozó megoszlás egy szakértői vélemény alapján került bemutatásra, mely véleményt a beadványhoz nem csatoltak.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a beadványban a betegszámot a Kérelmező szóbeli szakértői becslésre alapozva szűkíti le. Az azonosított bizonytalansági tényező hatása a Finaszírozó számára a költségvetési hatás számításánál bizonytalanságot feltételez.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC 2025. május 1-jén kelt előzetes állásfoglalása alapján az Imfinzit az alábbi feltételekkel ajánlja a kérelmezett indikációban: A betegnek jó általános állapotúnak kell lennie (ECOG 0 vagy 1) és a kérelmezett terápia előtt négy ciklus platina alapú radiokemoterápiában részesült, ami a durvalumab-kezelés előtt legfeljebb 42 nappal végződhet. A kezelést csak tüdőrák területén jártas szakorvos írhatja fel és a betegség progressziója, elviselhetetlen toxicitás vagy legfeljebb 24 hónap elteltével le kell állítani. További kikötés a készítmény árának a költséghatékonyság igazolása érdekében megtett, legalább 34%-kal történő csökkentése.

A skót SMC és az ír NCPE értékelése folyamatban van. Az utóbbi iroda az elbírálásra teljes értékelés elvégzését javasolta.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TÉF által javasolt besorolása szerint durvalumab hatóanyag közepes mértékű klinikai többletelőnyt nyújt az aktív megfigyelés komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés és a klinikailag relevánsnak tekinthető progressziómentes túlélés végpontokon. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a durvalumab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a megfigyelés komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a megfigyelés komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges a durvalumab költséghatékonyságának igazolásához. A durvalumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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