

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tepkinly 48 mg oldatos injekció** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** elszámolás szerinti támogatását kéri a következő, új, létesítésre javasolt indikációban:

Relabált vagy refrakter folliculáris lymphomában (FL) szenvedő felnőtt betegek kezelése monoterápiában, két vagy több vonalbeli szisztémás terápiát követően.

A készítmény hatóanyaga, az **L01FX27** ATC-kódú **epkoritamab** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A Tepkinly 48 mg oldatos injekció készítmény kérelmezett indikációja megegyezik az alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallattal.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Relabált vagy refrakter folliculáris lymphomában (FL) szenvedő felnőtt betegek, akik két vagy több vonalbeli szisztémás terápiában már részesültek.	epkoritamab monoterápia 1. ciklus (hetente): 1. napon: 0,16 mg 8. napon: 0,8 mg 15. napon: 48 mg 22. napon: 48 mg 2–3. ciklus (hetente): 1., 8., 15. és a 22. napon: 48 mg 4–9. ciklus (kéthetente): 1. és 15. napon: 48 mg 10. és azt követő ciklusok (négyhetente): 48 mg epkoritamab az 1. napon progresszióig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.	Kemoimmunterápia (CIT): - R-CHOP - CVP+RTX - R² - Bendamusztin + RTX - RGDP - Bendamusztin + obinutuzumab Kiegészítő: mosunetuzumab 1. ciklus: 1. napon: 1 mg 8. napon: 2 mg 15. napon: 60 mg 2. ciklus: 1. napon: 60 mg 3. és azt követő ciklusok: 1. napon: 30 mg	ORR, CR, PFS, OS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Relabált vagy refrakter folliculáris lymphomában (FL) szenvedő felnőtt betegek, akik két vagy több vonalbeli szisztémás	epkoritamab 1. ciklus (hetente): 1. napon: 0,16 mg az 8. napon: 0,8 mg 15. napon: 48 mg 22. napon: 48 mg 2–3. ciklus (hetente):	Kemoimmunterápia (CIT): - R-CHOP - CVP+RTX - R² - Bendamusztin + RTX - RGDP	ORR, CR, PFS, OS

	terápiában már részesültek	1., 8., 15. és a 22. napon: 48 mg 4-9. ciklus (kéthetente): 1. és 15. napon: 48 mg 10. és azt követő ciklusok (négyhetente): 48 mg epkoritamab az 1. napon progresszióig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.	Bendamusztin + obinutuzumab Kiegészítő: mosunetuzumab 1. ciklus: 1. napon: 1 mg 8. napon: 2 mg 15. napon: 60 mg 2. ciklus: 1. napon: 60 mg 3. és azt követő ciklusok: 1. napon: 30 mg	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Relabált vagy refrakter folliculáris lymphomában (FL) szenvedő, két vagy több vonalbeli szisztémás terápiában részesült felnőtt betegek, .	epkoritamab 1. ciklus (hetente): 1. napon: 0,16 mg az 8. napon: 0,8 mg 15. napon: 48 mg 22. napon: 48 mg 2-3. ciklus (hetente): 1., 8., 15. és a 22. napon: 48 mg 4-9. ciklus (kéthetente): 1. és 15. napon: 48 mg 10. és azt követő ciklusok (négyhetente): 48 mg epkoritamab az 1. napon progresszióig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.	Kemoimmunterápia (CIT): - R-CHOP - CVP+RTX - R² - Bendamusztin + RTX - RGDP - Bendamusztin + obinutuzumab Kiegészítő: mosunetuzumab 1. ciklus: 1. napon: 1 mg 8. napon: 2 mg 15. napon: 60 mg 2. ciklus: 1. napon: 60 mg 3. és azt követő ciklusok: 1. napon: 30 mg	CUA CMA OS, PFS QALY, ICER

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az UpToDate az NCCN, ESMO és a British Society of Haematology irányelvek alapján.

Az FL kezelése függ a betegség klinikai manifesztációjától, a betegség stádiumától és a hisztológiai grade-től. Olyan betegek esetében, ahol a betegség aszimptotikus és stabil állapotú II., III. vagy IV. stádiumú FL-el rendelkeznek az aktív megfigyelés javasolt.

Szimptomatikus tünetek megjelenésekor, korábban kezelésben nem részesülő II-IV. stádiumok esetében a kemoimmunterápia (rituximab/obinutuzumab+ kemoterápia) a javasolt kezelés a kemoterápiával vagy a hematopoetikus sejtttranszplantációval szemben (Grade 1A).

Elsővonalban magas tumor terhelés esetén:

- bendamustin+rituximab/ obinutuzumab
- CHOP+ rituximab/ obinutuzumab
- CVP+ rituximab/ obinutuzumab (kardiotoxicitás esetén preferált alternatíva)
- lenalidomid+ rituximab

alacsony tumorterhelés esetén: rituximab monoterápia.

Másodvonalban:

- bendamustin+rituximab/ obinutuzumab (nem javasolt, ha korábban bendamustinnal történt a kezelés)
- CHOP+ rituximab/ obinutuzumab
- CVP+ rituximab/ obinutuzumab
- lenalidomid+ rituximab
- tafasitamab (EZH2-inhibitor)+ lenalidomid+ rituximab

Harmad és többedvonalban:

- bispecifikus monoklonális antitestek: mosunetuzumab, epcoritamab
- CAR-T sejt terápia (axicabtagene-ciloleucel, lisocabtagene maraleuce, tisagenlecleucel)
- EZH2-inhibitorok: tazamostat
- BTK (Bruton-tirozin-kináz)-inhibitor: zanubrutinib+ obinutuzumab.

Aszimptotikus rekuráló FL esetében az aktív megfigyelés javasolt. Szimptomatikus tünetek esetében a kezelés mindenképpen javasolt.

Késői relapszus esetén: rituximab/obinutuzumab monoterápiában vagy +lenalidomiddal (Grade 2C).

Korai relapszus esetén:

- lenalidomid+obinutuzumab (főleg rituximab kezelést követően történt relapszus) (Grade 2C).
- CAR-T (kiméra antigén receptor T-sejt) sejtes terápia (amennyiben a beteg alkalmas rá) vagy autológ HCT.
- új készítmények: mosunetuzumab, epcoritamab.

Többszörös relapszusos esetekben a választás a korábbi kezelésektől, toxikus hatásoktól és a kezelőorvos döntésétől függ. A terápiás alternatívák hiányában a betegeknek számos esetben javasolják a klinikai vizsgálatokban való részvételt.

Hazai hatályos irányelv nem érhető el az adott indikációban. A korábbi NEFMI (2011) A hematológiai betegségek korszerű kezeléséről – a lymphoproliferatív betegségek diagnosztikája és korszerű kezelése irányelv 2013-ban hatályát veszítette.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az FL kezelésében nevesített hematológiai kemoterápiás protokollok nem szerepelnek a támogatott protokollok között. Az említett indikációban elszámolható HBCS kódok a következők: 944A, 944C, 945A, 945B, 950H.

Gergely Lajos A limfómák gyógyszeres terápiája c. publikációjában beszámol arról, hogy hazánkban elsősorban a R-CHOP és R-CVP (ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon) protokollok alkalmazása terjedt el az FL kezelésében. A rendelkezésre álló adatok alapján a bendamustin-rituximab kombináció nagyobb arányban és kedvezőbb mellékhatásprofilal képes komplett remisszió kiváltására follicularis lymphomában, mint a klasszikus R-CHOP protokoll (97% vs. 91%).

Tételes finanszírozás keretein belül elérhető: rituximab 7/b2. pont szerint a következő indikációban: *III–IV. stádiumú folliculáris lymphoma indukciós és fenntartó kezelése, első vonalban és relapszus esetén, valamint CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma kezelésére.*

Egyedi méltányosság keretein belül elérhető: obinutuzumab, R² (rituximab+ lenalidomid) másodvonalban, harmadvonalban illetve többedvonalban.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a kemoimmunterápiával (CIT) történő kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező a költségminimalizációs elemzésében (kiegészítő elemzés) a mosunetuzumab kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező a költséghasznossági elemzésében megadott komparátor-választása a szakmai irányelvek és a klinikai gyakorlat figyelembevételével becslések alapján megfelelő, azonban a hematológiai kemoterápiás protokollok nem szerepelnek a támogatott protokollok között, ezért költségük nem meghatározott.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

A kérelmező a kemoimmunterápia során alkalmazott készítmények százalékos megoszlását szakértői véleményre alapozza, azonban ezt hivatalos formában nem csatolta a kérelemhez, ezért indoklása nem megfelelően alátámasztott.

A Kérelmező a költségminimalizációs kiegészítő elemzésében a megadott mosunetuzumab komparátor készítmény rendszer szinten nem támogatott. A készítmény folyamatban lévő támogatásba vételi kérelemmel rendelkezik. A mosunetuzumab készítmény jelenleg nincs forgalomban, ára publikus forrásból nem elérhető.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A kérelmező a relatív hatásosság becslésére egy indirekt MAICs (Matching Adjusted Indirect Comparisons) -elemzést használt.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált bizonyítékok az indirekt összehasonlításból származó MAICs-ból származnak.

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 epkoritamab terápia alapesetbe a kemoimmunterápiához, illetve költségminimalizációs elemzésben mosunetuzumabal kerül

összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hetes ciklusokban 17 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, EPCORE NHL-1 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el, olyan relabált vagy refrakter folliculáris lymphomában szenvedő felnőtt betegeknél, akik legalább két szisztémás terápiás kezelést kaptak. A kemoimmunterápia komparátorral szemben a relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból (MAIC elemzésből) származnak.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az epkoritamab, a EPCORE NHL-1 és a SCHOLAR-5 vizsgálatokból, indirekt összehasonlításból származnak, 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 az epkoritamab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a kemoimmunterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 17 éves időtávon. Ennek megfelelően az epkoritamab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (15 655 784 Ft Ft/QALY).

Az epkoritamab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Tepkinly gyógyszer 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 az epkoritamab terápia esetében, (rendre 25,5%, 36%, 44%, 55%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 9, 13, 16 és 20 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az epkoritamab listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Az EPCORE NHL-1 vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor kemoimmunterápia esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. A kemoimmunterápia gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az epkoritamab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX Ft – XXX Ft befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4.

évben. A kemoimmunterápia komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX Ft – XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Guidance on the validity of clinical studies for joint clinical assessments- ben foglaltak szerint amennyiben a rendelkezésre álló adatok alapján a nem kontrollált egykarú vizsgálatok jelentik az egyetlen adatforrást, a relatív hatékonyság nem értékelhető, azaz nem mérhetőek a komparátor kezelésének hatásaival szembeni hatások.

A Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons ajánlása alapján a nem randomizált bizonyítékok (pl. egykarú vizsgálatok, kohorsz- és esettanulmányok) alkalmazása, a megfelelő randomizált kontrollált vizsgálatokkal (RCT) összevetve nagyobb torzítást hordozhat. A randomizálás hiánya kompenzálható az adatok egymáshoz történő igazításával, azonban ehhez a teljes IPD (individuális betegadatok) szükségesek.

A Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons-ban foglaltak alapján a MAICs indirekt elemzés abban az esetben alkalmazható, ha a vizsgált betegpopulációk között megfelelő átfedés van. A MAICs korlátozottan alkalmazható olyan populációk esetében, ahol csak aggregált adatok állnak rendelkezésre.

A kérelemben megadott egykarú vizsgálatok és retrospektív tanulmány eleve alacsony evidencia szinttel rendelkeznek, és az ebből generált indirekt MAICs szintén alacsony evidencia szintű bizonyítéknak tekinthető, amely alapján a relatív hatásosságra vonatkozó konklúzió nem vonható le. Az EPCORE NHL-1 és a SCHOLAR-5 vizsgálatok betegpopulációi nagymértékben eltérnek, ebből adódóan a populációk egymáshoz való igazítása jelentős súlyozási faktorok alkalmazását tette szükségessé. A SCHOLAR-5 retrospektív tanulmány számos esetben nem tartalmazott az ECOG státuszra vonatkozó adatokat.

A Kérelmező a költséghasznossági elemzésében megadott komparátor-választása esetében a hematológiai kemoterápiás protokollok nem szerepelnek a támogatott protokollok között, ezért költségük nem meghatározott.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

A kérelmező a kemoimmunterápia során alkalmazott készítmények százalékos megoszlását szakértői véleményre alapozza, azonban ezt hivatalos formában nem csatolta a kérelemhez, ezért indoklása nem megfelelően alátámasztott.

A Kérelmező a költségminimalizációs kiegészítő elemzésében a megadott mosunetuzumab komparátor készítmény rendszer szinten nem támogatott. A készítmény folyamatban lévő támogatásba vételi kérelemmel rendelkezik. A mosunetuzumab készítmény jelenleg nincs forgalomban, ára publikus forrásból nem elérhető.

A kérelmezett gyógyszer feltételes forgalomba-hozatali engedéllyel rendelkezik.

A relatív hatásosságra vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak a vizsgálat elrendezéséből adódó torzítási kockázat miatt.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező alapesetben a kezelés hatásának időbeli csökkenését nem vette figyelembe a modellezés során. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a kezelés hatásának csökkenése egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a komparátorokkal szembeni direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó hatásossági és biztonságossági eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, mely a számszerűsített egészségnyereséget jelentős bizonytalansággal terheli.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai **CDA-AMC** 2024. június hónapjában kelt állásfoglalása alapján, a legújabb bizonyítékok rendelkezésre állásáig ideiglenes jelleggel javasolja az eporitamab (Epkinyly) készítmény támogatásba történő befogadását a relapszusos vagy refrakter (r/r) follicularis limfóma grade 3B indikációjában, második vagy többedvonalban, azon betegek számára, akik korábban nem részesültek CAR T-sejtes terápiában, vagy akik számára a CAR T-sejtes terápia nem alkalmazható. A CDA-AMC az eporitamab árának körülbelül 45%-os csökkentését javasolja a költséghatékonyság teljesülésének érdekében. A kanadai HTA iroda értékelésében megjegyzi, hogy a CIT ICER-je az eporitamabhoz képest alulbecsült lehet, mivel a modellben alkalmazott adatkorlátozások és a hozzá kapcsolódó elfogultságok befolyásolhatják a végeredményt.

A **német IQWiG** 2024.09.16-án publikált értékelése alapján nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az eporitamab klinikai előnyének értékelésére a refrakter vagy relapszusos follicularis lymphómában szenvedő felnőtt betegek esetében, akik legalább 2 vonalnyi terápiában részesültek. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján nem jelenthető ki, hogy az eporitamab többlet klinikai előnyt biztosítana az alapkezeléssel (ACT) szemben, ezért a többlet előnyét nem sikerült igazolni.

Az **angol NICE** honlapján a legutóbbi információk alapján az adott indikációban a készítményre vonatkozóan a technológia értékelés jelenleg is folyamatban van.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az **epkoritamab** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem igazolható** a kemoimmunterápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető OS és PFS **végpontokon**. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az eporitamab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a kemoimmunterápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a kemoimmunterápia komparátorral szemben a technológia hazai

**NNGYK**NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges az epkoritamab költséghatékonyságának igazolásához. A Tepkinly társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- indirekt összehasonlítás
- kezelés hatásának időbeli csökkenése.

2025. június 23.

Regisztrációs szám: TÉF/11/25



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

2025. június 23.

Regisztrációs szám: TÉF/11/25