

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri az alábbi, meglévő indikációs ponton:

8/a7.: Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.

A Kérelmező a fent nevezett indikációs ponttal párhuzamosan kéri a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 40. melléklete szövegezésének módosítását az alábbiak szerint (módosítási javaslat kiemelve):

*„Atezolizumab: Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdő adenocarcinómában szenvedő, jó általános állapotú (ECOG 0-1), KRAS mutáns, vagy EGFR és ALK pozitivitást nem mutató felnőtt betegek **első-,** másod- vagy harmadvonalban történő kezelésére monoterápiában. Laphámsejtes carcinoma esetén **csak első- vagy** másodvonalon alkalmazható. **Első vonalban azoknál a betegeknél alkalmazható monoterápiában, akiknél a tumor PD-L1-expressziója a tumorsejteken (TC) $\geq 50\%$ vagy a tumort infiltráló immunsejteken (IC) $\geq 10\%$ igazoltan kimutatható.** A fenti indikációkban történő alkalmazás feltétele az, hogy a beteg korábban nem kapott immunterápiát.”*

A készítmény hatóanyaga, a **L01XC32** ATC-kódú atezolizumab, mely **jelenleg támogatott a tételes** támogatási kategóriában, a fentebb ismertetett 8/a7 indikációs ponton.

A Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallatok a következők:

„Urothelialis carcinoma

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinómában (UC) szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában;

- akik korábban platinabázisú kemoterápiában részesültek, vagy*
- akik ciszplatin-kezelésre nem alkalmasak, és akiknél a tumor PD-L1-expressziója $\geq 5\%$*

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A Tecentriq bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinval kombinációban a metasztatikus, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek első

vonalbeli kezelésére javallott. Az EGFR mutációval rendelkező vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél a Tecentriq bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinval kombinálva csak akkor alkalmazható, ha a megfelelő célzott terápiák eredménytelennek bizonyultak.

A Tecentriq nab-paklitaxellel és karboplatinval kombinációban a metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő, olyan felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.

A Tecentriq olyan metasztatikus NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott monoterápiában, akiknél a tumor PD-L1-expressziója $\geq 50\%$ a tumorsejteken (TC) vagy $\geq 10\%$ a tumort infiltráló immunsejteken (IC), és akiknél nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC áll fenn.

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő, megelőzően kemoterápiában részesült felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában. EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél célzott terápiákat kell kapniuk a Tecentriq alkalmazása előtt.

Kissejtes tüdőcarcinoma

A Tecentriq karboplatinval és etopoziddal kombinációban a kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőcarcinomában (ES-SCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott.

Tripla-negatív emlőcarcinoma

A Tecentriq nab-paklitaxellel kombinációban az inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus tripla-negatív emlőcarcinomában (TNBC) szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a tumor PD-L1-expressziója $\geq 1\%$ és akik nem kaptak korábban kemoterápiát a metasztatikus betegségük kezelésére.

Hepatocellularis carcinoma

A Tecentriq bevacizumabbal kombinációban előrehaladott vagy nem reszekábilis hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban szisztémás kezelésben nem részesültek.”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdő adenocarcinómában szenvedő, jó általános állapotú (ECOG 0-1), KRAS mutáns, vagy EGFR és ALK pozitivitást nem mutató felnőtt betegek első-, másod- vagy harmadvonalban történő kezelésére monoterápiában. Első vonalban azoknál a betegeknél alkalmazható monoterápiában, akiknél a tumor PD-L1-expressziója a tumorsejteken (TC) $\geq 50\%$ vagy a tumort infiltráló immunsejteken (IC) $\geq 10\%$ igazoltan kimutatható.	Atezolizumab: 3-hetente egyszer iv. 1200 mg	Elsődleges komparátor: pembrolizumab iv. 200 mg/3hét, vagy iv. 400 mg/6hét Másodlagos komparátor: kemoterápia	Teljes túlélés (OS), Progresszió mentes túlélés (PFS)

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A legfrissebb nemzetközi szakmai irányelvek alapján a negatív vagy ismeretlen driver mutációs státuszú, NSCLC kezelésére javallott terápiák a következők:

pembrolizumab monoterápia, pembrolizumab + platina alapú kemoterápia, pembrolizumab + pemetrexed + platina alapú kemoterápia, atezolizumab monoterápia, cemiplimab monoterápia

Egyéb terápiás alternatívák:

platina alapú kemoterápia + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab, nivolumab + ipilimumab + platina alapú kemoterápia + pemetrexed/paclitaxel, nivolumab + ipilimumab

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban, mely magába foglalja az EGFR és ALK negatív státuszt, valamint az erős PD-L1 pozitív ($\geq 50\%$) eseteket, jelenleg a tételes elszámolás szerint finanszírozott pembrolizumab monoterápia adható, valamint a pembrolizumab + kemoterápia, a bevacizumab + kemoterápia, valamint a HBCS szerint finanszírozott platina-alapú kemoterápiás rezsimek.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező **költség-hasznossági** elemzésében a **pembrolizumab monoterápia** az elsődleges komparátor terápia. A Kérelmező másodlagos komparátorként a kemoterápia kezelést határozta meg.

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. Hatásosság

A terápia nem minősül kuratívnak, azonban a betegség tüneteit csökkenti és a progressziót lassító hatással rendelkezik.

A Kérelmező az IMpower10 klinikai vizsgálatot mutatta be, mellyel az atezolizumab kezelés hatásosságát hivatott alátámasztani.

A vizsgálat nemzetközi, multicentrikus, nyílt, fázis III, randomizált elrendezésű volt, melybe laphámsejtes és nem laphámsejtes, metasztatikus, driver mutációk nélküli tüdőrákban szenvedő betegeket vontak be, akik korábban kezelést nem kaptak. A bevonásra került betegek atezolizumab monoterápiában vagy platina alapú kemoterápiás kezelésben részesültek. A betegeket elsősorban a PD-L1 expressziós státusz szerint rétegezték, ahol megkülönböztettek 3 betegcsoportot:

- TC3 vagy IC3, magas PD-L1 expresszió: PD-L1 exp. $\geq 50\%$ TC-en vagy $\geq 10\%$ IC-en)
- TC2/3 vagy IC2/3, magas és közepes PD-L1 expresszió: PD-L1 exp. $\geq 5\%$ TC-en vagy IC-en)
- TC1/2/3 vagy IC1/2/3, bármely PD-L1 expresszió: PD-L1 exp. $\geq 1\%$ TC-en vagy IC-en

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS) volt a 3 betegcsoporton külön-külön vizsgálva. A másodlagos végpontok közé tartozott a progresszió mentes túlélés (PFS), az objektív válaszadási arány (ORR) és a válaszadási időtartam (DOR). 572 beteget randomizáltak a két kezelési karra, ahol 277 fő vett részt a hatásossági analízisben az atezolizumab kezelési csoportban, és 277 fő vett részt a kemoterápiás csoportban. A karok között a keresztezés (crossover) nem volt megengedett, de a betegek kaptak további terápiákat. Az atezolizumab karon 107 fő esetében, a kemoterápiás karon pedig 98 fő esetében volt magas a PD-L1 expresszió.

Az első adatzárás idejében (2018.szept.10.) a medián követési idő 15,7 hónap volt (0 – 35 hónap). A magas PD-L1 expressziót mutató betegek körében az atezolizumab karon a medián OS 20,2 hónap (95% CI 16,5-NE) volt, amíg a kemoterápiás karon 13,1 hónap (95% CI 7,4-16,5), HR 0,59 (95% CI 0,40-0,89); P=0,0106. Az első adatzárás során az atezolizumab karon a medián PFS 8,1 hónap (95% CI 6,8-11,0 hónap) volt, ezzel szemben a kemoterápiás karon 5,0 hónap (95% CI 4,2-5,7 hónap), HR 0,63 (95% CI 0,45-0,88).

A második adatzárás időpontjában (2020.02.04.) a medián követési idő 31,3 hónap volt (időtartomány: 0-52 hónap). A magas PD-L1 expressziójú betegcsoportban a medián OS 20,2 hónap (95% CI: 17,2-27,9) volt az atezolizumab karon, és 14,7 hónap (95% CI: 7,4-17,7) volt a kemoterápiás karon, HR 0,76 (95% CI: 0,54-1,09). A medián PFS 8,2 hónap (95% CI: 6,8-11,4) volt az atezolizumab karon, és 5,0 hónap (95% CI: 4,2-5,7) volt a kemoterápiás karon, HR 0,59 (95% CI: 0,43-0,81; P=0,0010).

Az ORR 40,2% volt az atezolizumab karon és 28,6% a kemoterápiás karon. A medián DOR 38,9 hónap (2,8-46,3+) volt az atezolizumab karon, és 8,3 hónap (2,6-30,0+) a kemoterápiás karon.

A magas PD-L1 expressziót mutató betegcsoportban **statisztikailag szignifikáns különbség volt az első adatzárás idejében** a kezelési karok között **OS és PFS tekintetében**, azonban az **OS tekintetében a statisztikai szignifikancia megszűnt a feltáró analízis során** az atezolizumab kezelési karon a kemoterápiás kezelési karral szemben.

A biztonságosság tekintetében a grade 3-4 nemkívánatos események 33,9%-ban fordultak elő az atezolizumab kezelési karon, és 53,2%-ban a kemoterápiás karon. A résztvevők 4,2%-a szenvedett el grade 5 fokozatú nemkívánatos eseményt mindkét kezelési csoportban. A betegek 31,8%-a tapasztalt súlyos nemkívánatos eseményt az atezolizumab csoportban, és a betegek 29,3%-a a kemoterápiás csoportban. A betegek 7,3%-nál vezettek a nemkívánatos események a vizsgálatból való kilépéshez az atezolizumab karon, mely arány 17,1%-nak adódott a kemoterápiás karon. A grade 3-4 fokozatú immunmediált nemkívánatos események esetében az atezolizumab karon a betegek 8,7%-a szenvedett el ilyen típusú AE-t, mely arány 1,5%-nak adódott a kemoterápiás karon.

Az átlagos HRQoL-ban megfigyelhető csökkenés mértéke kisebb volt az atezolizumab karon a kemoterápiához képest, de a HRQoL-ban egyik kezelési karon sem volt klinikailag szignifikáns javulás.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező az atezolizumab pembrolizumabhoz viszonyított relatív hatásosságát indirekt módon, két hálózati meta-analízis (NMA) segítségével határozta meg, melyekből az egyik az IMpower110 első adatzárásából származó értékekből származtatja az atezolizumab terápia eredményeit, a másik pedig a feltáró analízis során kinyert adatokból. Az NMA-k során a pembrolizumab monoterápia eredményeit a KEYNOTE-024, és a KEYNOTE-042 klinikai vizsgálatokból származtatták, melyekben a közös komparátor a kemoterápia volt. Az analízisbe korábban nem kezelt, driver mutációkkal nem rendelkező, metasztatikus, magas PD-L1 expressziójú $\geq 50\%$ értékkel rendelkező laphámsejtes és nem laphámsejtes betegeket vontak be.

Mindkét NMA-ban a 'base case' scenárió esetén **sem OS, sem PFS tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az atezolizumab mono- és a pembrolizumab monoterápia között**. Az IMpower110 feltáró analíziséből származó adatokat felhasználó „frissebb” NMA scenárióelemzései során sem volt egyik esetben sem statisztikailag szignifikáns különbség a két monoterápia között OS és PFS tekintetében. Az ORR scenárióelemzései alapján sem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két immunterápia között.

Biztonságosság tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az atezolizumab és a pembrolizumab kezeléshez köthető nemkívánatos események előfordulásában, és a nemkívánatos események miatti vizsgálatkilépés előfordulásában.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az **ESMO** EGFR és ALK negatív PD-L1 $\geq 50\%$ esetekben a NSCLC-ben szenvedő betegeknek elsővonalban a pembrolizumab [ajánlás **I, A, ESMO-MCBS v1.1 score: 5**] és az **atezolizumab** [ajánlás **I, B, ESMO-MCBS v1.1 score: 5**] terápiákat javasolja, amennyiben nem áll fenn kontraindikáció az immunterápiára.

Az **NCCN** NSCLC-ben PD-L1 expresszió $\geq 50\%$, és igazolt driver mutáció hiány esetén az alábbi preferált kezeléseket javasolja: pembrolizumab + pemetrexed (+ carboplatin/ciszplatin), **atezolizumab**, cemiplimab és pembrolizumab monoterápia, melyeket mind 1-es kategóriájú ajánlással javasolja az irányelv.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A releváns gyógyszerkészítmények költsége

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
atezolizumab	XXX	XXX	XXX	XXX
pembrolizumab	XXX	XXX	XXX	XXX

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó atezolizumab-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta a pembrolizumab-monoterápiával szemben, ugyanakkor egy másodlagos elemzés keretében bemutatta az eredményeket a hazai gyakorlatban alkalmazott kemoterápiával szemben is.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben 20 éves időtávon végezte az elemzést. A modell ciklushossza 7 napos. A modell fél-ciklus korrekciót alkalmaz. Az egy éven túli költségeket és hasznokat a Kérelmező 3,7%-os rátával diszkontálta. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az atezolizumab és a pembrolizumab karokra vonatkozó hatásossági adatokat egy nem publikált hálózati meta-analízis alapján határozta meg. A másodlagos elemzés keretében vizsgált kemoterápia kar esetében a Kérelmező a hatásossági adatokat az IMpower 110 klinikai vizsgálatból származtatta.

A Kérelmező által felhasznált hasznossági súlyok alapesetben szintén az IMpower klinikai vizsgálatból származnak, melyben EQ-5D-3L kérdőív segítségével került rögzítésre a betegek életminősége. Az elemzés alapesetben nem kalkulál hasznosságcsökkenéssel.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, a kemoterápia költségeit, az adminisztrációs, a követő terápia, a mellékhatások, a szupportív terápia, a követési, valamint a terminális ellátás költségeit. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező az új egészség-gazdaságtani irányelv alapján a pembrolizumabbal való összehasonlítás során a költséghatékonysági eredményeket a 7 382 730 Ft/QALY küszöbérték, míg a másodlagos komparátor kemoterápia esetén 9 843 640 Ft/QALY küszöbérték mentén értékelte.

A Kérelmező alapesetben az IMpower110 első adatzárásból származó hatásossági eredményeit vette alapul. A vizsgált 20 éves időtávon az atezolizumab-terápia 0,29 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft költségmegtakarítással járt a pembrolizumab-terápiához képest. A Kérelmező kalkulációja alapján az atezolizumab-terápia domináns a pembrolizumab-terápiával szemben. A vizsgált 20 éves időtávon az atezolizumab-terápia 1,69 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a kemoterápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY.

A Kérelmező szenárióelemzés keretében mutatta be az eredményeket az IMpower110 feltáró elemzéséből származó hatásossági eredményeit vette alapul. A vizsgált 20 éves időtávon az atezolizumab-terápia 0,61 értékkel alacsonyabb QALY-t eredményezett és XXX Ft költségmegtakarítással járt a pembrolizumab-terápiához képest, a kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY. A kemoterápiával összevetve az atezolizumab-terápia 1,8 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy az atezolizumab-terápia kemoterápiával szemben végzett hazai körülmények közötti költséghatékonyságának igazolásához az alapeseti elemzés alapján, minden más paramétert változtatlanul hagyva a termelői ár legalább XXX%-os csökkentése lehet szükséges.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 346 fő. A kérelmezett terápia piaci részesedésszerzését 15% - 18% - 22% - 25%-nak határozta meg. Ez az alapján a bevonható betegek számát 52 – 62 – 76 - 87 főre becsülte a befogadást követő 4 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelmezett atezolizumab termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt éves terápiás költsége a klinikai vizsgálat alapján meghatározott 5,3 hónap medián kezelési hossz esetén, hozzávetőlegesen 8 ciklussal kalkulálva XXX Ft.

A komparátor pembrolizumab termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt éves terápiás költsége a klinikai vizsgálat alapján meghatározott 10,5 medián ciklussal XXX Ft.

A másodlagos komparátorként figyelembe vett kemoterápiák költsége a pemetrexed alapú kemoterápia esetén XXX Ft, míg a gemcitabin esetén XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező az atezolizumab-kezelés befogadását követő négyéves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a pembrolizumab-terápia leváltását feltételezte.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 4 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft megtakarítást eredményez a befogadást követő 4 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A beadvány egyik jelentős limitációja, hogy az elsődleges komparátorral szemben kizárólag indirekt összehasonlításból származó eredmények állnak rendelkezésre.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy az IMpower110 pivotális klinikai vizsgálat esetében több alkalommal is protokoll módosítást hajtottak végre (8 alkalommal). Felmerültek olyan megfontolások, miszerint ezeket a változásokat az IMpower110 vizsgálat eredményeinek köszönhetően hajtották végre, ezért GCP inspekciónak rendelték el. Annak ellenére, hogy a GCP inspekciónak nem tudta kizárni, hogy a protokoll módosítást nem befolyásolták a pivotális vizsgálat adatai, és hogy a változtatások folyamata nem volt megfelelően dokumentálva, a CHMP elfogadta ezeket a változtatásokat. A CHMP

úgy ítélte meg, hogy a változtatásokat külső vizsgálatok adatai alapján hozták meg, mégpedig főként három anti-PD-1/PD-L1 monoterápiás elsővonalat vizsgáló NSCLC vizsgálatokból (Checkmate-026, KEYNOTE-042, MYSTIC), mely vizsgálatok jelezték, hogy nagyobb OS előny származhat a magas PD-L1-et expresszáló betegekben.

A kérelem további limitációja, hogy az IMpower110 klinikai vizsgálatban a magas PD-L1 expressziójú betegcsoportban a feltáró analízis során a medián OS eredmények értékeiben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az atezolizumab kar, és a kemoterápiás kar között, HR 0,76 (95% CI: 0,54-1,09).

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az IMpower110 vizsgálatban a magas PD-L1 expresszáló populációban az atezolizumab karon az ADA pozitív szubpopulációban rosszabb hatásossági eredmények születtek, mint az ADA negatív szubpopulációban. A biztonságossági analízisben az atezolizumab toxicitási profilja rosszabb volt az ADA pozitív betegek esetében, mint az ADA negatív státuszú betegek esetében. Azonban ezen adatokat limitálja, hogy az atezolizumab karon kevés ADA pozitív beteget azonosítottak, mindössze körülbelül a betegek egynegyed része rendelkezett pozitív státusszal.

A beadott NMA elemzések limitációi, melyekre a Kérelmező is felhívja a figyelmet, hogy a KEYNOTE-024 klinikai vizsgálatba csak magas PD-L1 expressziójú $\geq 50\%$ betegeket válogattak be, mellyel ellentétben a KEYNOTE-042 és az IMpower110 vizsgálatokban a PD-L1 expressziós beválogatási kritériumot $\geq 1\%$ -ban határozták meg. Az IMpower110 vizsgálatban az atezolizumabot a betegség progressziójáig kaphatták a betegek, azonban a KEYNOTE vizsgálatokban a pembrolizumab terápiában maximálisan 35 cikluson keresztül részesülhettek. Az IMpower110 vizsgálatban a crossover nem volt megengedett az eredetileg kemoterápia karra randomizált és azon progrediáló betegeknek, ezzel ellentétben a KEYNOTE-024 vizsgálatban megengedett volt a crossover a kemoterápiáról a pembrolizumab karra.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy az atezolizumab-terápia és a megjelölt pembrolizumab-terápia tekintetében direkt összehasonlító eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált indirekt vizsgálat alapján határozta meg.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy a beadvány alapján az IMpower110 feltáró elemzéséből származó hatásossági eredmények alapján az atezolizumab-terápia alacsonyabb QALY érték mellett biztosít költség megtakarítást a pembrolizumabbal összevetve.

8. Nemzetközi kitekintés

A **NICE** 2021.06.02-án publikálta az atezolizumab értékelését, melyben javasolják a támogatásba vételt a forgalomba hozatali engedélyben szereplő indikáció alapján, melyben a az atezolizumab olyan nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőttek esetében alkalmazható, akik EGFR és ALK mutáció negatívak, és a PD-L1 expressziójuk a tumorsejteken $\geq 50\%$ és a tumort infiltráló immunsejteken pedig $\geq 10\%$. Emellett a gyártónak a kereskedelmi megállapodás szerint kell biztosítania az atezolizumab ellátási mennyiségét. A NICE úgy ítélte meg a fennálló evidenciák alapján, hogy az atezolizumab és a pembrolizumab terápiák között nincsen statisztikailag szignifikáns különbség a klinikai eredményesség tekintetében.

A **SMC** 2021.10.08-án publikálta az atezolizumab monoterápia értékelését, melyben elfogadták a támogatásba vételt a kérelmezett specifikált indikációs körben.

Az **IQWiG** 2021.11.19-én publikálta az atezolizumab monoterápia értékelését, melyben megjegyzi, hogy a kérelmezett indikációan hozzáadott klinikai előny nem bizonyított a pembrolizumab monoterápiához képest.

A **NCPE** 2021.04.21-én befejezte az atezolizumab gyorsított felülvizsgálatát, melyben nem javasolják a teljes HTA értékelést, és nem támogatják a befogadást a kérelmezett áron. Azonban 2021 októberében a bizalmas ártárgyalásokat követően befogadásra került a készítmény a kérelmezett indikációban.

A **HAS** 2021.11.22-én tette közzé az atezolizumab értékelését, melyben nem állapítottak meg statisztikailag szignifikáns különbséget az elsővonalban alkalmazott pembrolizumab és a kérelmezett atezolizumab között, valamint kevés hozzáadott előnyt állapítottak meg a kemoterápiához képest (**ASMR: IV**).

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlet-előny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az **atezolizumab** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem igazolható a pembrolizumab terápia komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **teljes túlélés (Overall Survival–OS) végponton**. Ezt **közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá. (részletesen lásd a mellékletekben)

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlet-előny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az **atezolizumab hatóanyag nagy mértékű** (ESMO MCBS: 5) klinikai többletelőnyt nyújt a **platina alapú kemoterápia** (cisplatin/carboplatin + pemetrexed/gemcitabin) **másodlagos komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **teljes túlélés (Overall Survival–OS) végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. (részletesen lásd a mellékletekben)

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi kemoterápiákhoz képest, és hasonló hatásosságot biztosíthat a jelenleg elsővonalban alkalmazott pembrolizumab terápiához képest.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés eredménye alapján összefoglalóan megállapítható, hogy a pembrolizumabbal szemben a technológia költséghatékony, míg a kemoterápiával szemben a költséghatékonysága nem igazolt. Az azonosított bizonytalansági tényezők közül az időtáv vagy a terápiák költsége módosíthatják az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét, de az elvégzett elemzések alapján nem valószínű, hogy befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzése alapján a kérelem támogatásával a vizsgált indikációban költségmegtakarítás várható.

A készítmény kérelemben szereplő listaárának elfogadása egyidejűleg kismértékű XXX is jelentene.