

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, új létesítésre javasolt indikációs ponton, amely megegyezik az alkalmazási előírásban szereplő indikációban:

A Tecentriq – teljes reszekciót és platinabázisú kemoterápiát követően – olyan, magas kiújulási kockázatú NSCLC-ben szenvedő, felnőtt betegek adjuváns kezelésekként javallott monoterápiában, akiknél a tumorsejtek (TC) $\geq 50\%$ -a expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.

A készítmény hatóanyaga, az **L01FF05** ATC-kódú **atezolizumab** hatóanyag, mely jelenleg támogatott a tételes támogatási kategóriában, az alkalmazási előírás szerinti indikációkban:

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

8/c6. Nab-paklitaxellel kombinációban inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus tripla-negatív emlőcarcinomában (TNBC) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akiknél a tumor PD-L1 expressziója $\geq 1\%$ és akik nem kaptak korábban kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére.

8/k. Intermedier vagy előrehaladott, barcelónai klasszifikáció szerinti (Barcelona Clinic Cancer Staging Classification–BCLC) B, C stádiumú, szövettanilag igazolt hepatocellularis carcinoma kezelésére, jó májfunkció (Child Pugh A osztály) és jó általános állapot (ECOG 0-1) esetén, amennyiben az előzetes lokoregionális terápia nem hoz megfelelő eredményt, vagy a beteg lokoregionális terápiára nem alkalmas, az onkoteam (májsebészi véleménnyel kiegészített) dokumentált döntése alapján, progresszióig.

A **Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény kérelmezett indikációja megegyezik az alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallattal.

A **Tecentriq** alkalmazási előírásában szereplő további terápiás javallatok: urothelialis carcinoma (UC), metasztatikus NSCLC, kissejtes tüdőcarcinoma (SCLC), tripla-negatív emlőcarcinoma (TNBC), hepatocellularis carcinoma (HCC).

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Teljes reszekciót és platinabázisú kemoterápiát követően (adjuváns kezelés) – olyan, magas kiújulási kockázatú NSCLC-ben szenvedő, felnőtt betegek, akiknél a tumorsejtek (TC) $\geq 50\%$ -a	adjuváns atezolizumab monoterápia 1200 mg IV. 3 hetente legfeljebb 16 cikluson keresztül	legjobb támogató kezelés (BSC): <u>Ciszplatin</u> 75 mg/m ² intravénásan minden 21 napos ciklus 1. napján kombinálva a	Elsődleges: DFS Másodlagos: OS Biztonságosság

	expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.		következő készítmények egyikével: <u>Vinorelbin</u> 30 mg/m ² intravénásan, 1. nap és 8. nap <u>Docetaxel</u> 75 mg/m ² intravénásan, 1. nap <u>Gemcitabin</u> 1250 mg/m ² intravénásan, 1. nap és 8. nap <u>Pemetrexed</u> 500 mg/m ² intravénásan, 1. nap (nem laphámsejtes)	
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Teljes reszekciót és platinabázisú kemoterápiát követően – olyan, magas kiújulási kockázatú NSCLC-ben szenvedő, felnőtt betegek adjuváns kezeléseként javallott monoterápiában, akiknél a tumorsejtek (TC) $\geq 50\%$ -a expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.	adjuváns atezolizumab monoterápia 1200 mg IV. 3 hetente legfeljebb 16 cikluson keresztül	legjobb támogató kezelés (BSC): Ciszplatin+Vinorelbin/Docetaxel/Gemcitabin/Pemetrexed	Elsődleges: DFS II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ csoportban egész II-IIIa csoportban ITT (IB-IIIa) csoportban Másodlagos: OS DFS a II-IIIa PD-L1 $\geq 50\%$ csoportban a 3 és az 5 éves DFS a következő alcsoportokban II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ csoportban egész II-IIIa csoportban ITT (IB-IIIa) csoportban
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Teljes reszekciót és platinabázisú kemoterápiát követően – olyan, magas kiújulási kockázatú NSCLC-ben szenvedő, felnőtt betegek adjuváns kezeléseként javallott monoterápiában, akiknél a tumorsejtek (TC) $\geq 50\%$ -a expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.	adjuváns atezolizumab monoterápia 1200 mg IV. 3 hetente legfeljebb 16 cikluson keresztül	legjobb támogató kezelés (BSC): Ciszplatin+Vinorelbin/Docetaxel/Gemcitabin/Pemetrexed	DFS OS CUA

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 kezelés személyre szabottan, a tumor stádiuma és molekuláris profilja alapján történik.

Korai stádiumú NSCLC (IA–IB, szelektált IIA)

NCCN ajánlás

Elsődleges kezelésként sebészi reszekció javasolt. Ha a tumor nem operábilis, sztereotaktikus ablációs sugárterápia (SABR) ajánlott. Adjuváns kemoterápia mérlegelhető magas kockázati tényezők esetén (pl. nagy tumor méret).

ESMO ajánlás

Az elsődleges kezelés szintén a műtét. Adjuváns terápia ajánlott IB–IIA stádiumban, platina-alapú kemoterápiával, ha magas kockázati tényezők állnak fenn.

ASCO ajánlás

Sebészeti beavatkozás javasolt IA stádiumban, míg IB esetén adjuváns kemoterápia megfontolandó. PD-L1 expresszió $\geq 1\%$ esetén **atezolizumab** adása lehetséges az adjuváns kemoterápia után.

NEAK finanszírozási protokoll szerint

Az IA stádium kizárólag műtéti kezelést ír elő, míg IB és IIA esetén adjuváns kemoterápia ajánlott.

Lokálisan előrehaladott NSCLC (II–IIIB stádium)

NCCN ajánlás

Reszekálható tumor: Neoadjuváns kemoterápia, majd műtét javasolt, amit adjuváns kemoterápia vagy immunterápia követ (pl. pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab). Az irányelv az atezolizumabot adjuváns kezelésként javasolja reszekciót követően PD-L1 $\geq 1\%$ kifejeződésű tumorok esetén, negatív EGFR és ALK státusszal.

Inoperábilis tumor: Egyidejű kemoradioterápia, majd immunterápia (durvalumab) a választandó kezelés. A durvalumab alkalmazható inoperábilis III. stádiumú betegek esetében, akiknél a platina-alapú kemoradioterápia után nincs progresszió.

ESMO ajánlás

Reszekálható esetekben az elsődleges kezelés műtét, amit platina-alapú kemoterápia követ. EGFR mutációval rendelkező betegeknél **osimertinib** alkalmazandó célzott terápiaként. Az immunterápiák alkalmazása még nem teljesen beépített az ESMO irányelvekbe.

ASCO ajánlás

Reszekálható IIIA stádiumban neoadjuváns kemoterápia vagy kemoimmunoterápia (pembrolizumab) javasolt, majd a műtétet adjuváns immunterápia követi. PD-L1 expresszióval rendelkező II–III. stádiumú betegeknél adjuváns **atezolizumab** adása javasolt a kemoterápia után negatív EGFR és ALK státusszal.

NEAK finanszírozási protokoll szerint

Platina-alapú kemoterápia minden operábilis II–IIIB stádiumú beteg számára javasolt, amit EGFR mutációval rendelkező betegeknél **osimertinib** követ. Lokálisan előrehaladott, inoperábilis esetekben **durvalumab** adása ajánlott platina-alapú kemoradioterápia után.

Célzott terápiák alkalmazása (EGFR/ALK pozitív NSCLC)

Osimertinib: NCCN, ESMO, ASCO ajánlásai alapján II–IIIA stádiumú, EGFR mutációval rendelkező betegeknél javasolt adjuváns kezelésként reszekció és kemoterápia után. A hazai finanszírozási protokoll szerint az osimertinib legfeljebb 3 évig alkalmazható EGFR pozitív betegek számára, a kemoterápiát követően vagy amikor a kemoterápia ellenjavalt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Hazai hatályos irányelv a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésére nem érhető el. A NEAK új indikációk és hatóanyagokat érintő finanszírozási eljárásrendekről közleményében a következő készítmények javasoltak a korai és a helyileg kiterjedt (nem távoli áttétes) NSCLC-ben: osimertinib és durvalumab. Ezek a készítmények tételes elszámolás alá esnek.

A hazai protokoll szorosan követi a nemzetközi ajánlásokat, különös tekintettel a platina-alapú kemoterápiákra és az EGFR/ALK státusz alapján történő célzott kezelésekre.

Immunterápiák alkalmazása a NEAK protokollban elsősorban **durvalumab**-ra és **osimertinib**-re korlátozódik, míg a nemzetközi irányelvek több immunterápiás opciót részleteznek (pl. pembrolizumab, atezolizumab).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a BSC kezelés (ciszplatín+vinorelbin/docetaxel/gemcitabin/pemetrexed) 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 rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban a DFS végpontban többletelőny igazolódott, ennek klinikai jelentősége nehezen megítélhető.

IMpower010 (NCT02486718) egy randomizált, multicentrikus (22 ország, köztük Magyarország is), nyílt elrendezésű, fázis III klinikai vizsgálat, amelynek célja az atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata a legjobb szupportív kezeléssel szemben (BSC, Best Supportive Care), felnőtt **IB–IIIA stádiumú nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC)** szenvedő betegeknél, akik teljes reszekción és adjuváns kemoterápián estek át. A vizsgálatba bevont betegeket 4 ciklusnyi platina alapú kemoterápiát követően 1:1 arányban randomizálták. A randomizációt nem, tumor hisztológia, a betegség kiterjedése, valamint a PD-L1 expressziós státusz alapján stratifikálták. A randomizációt követően az aktív karon a betegek az első napon IV. 1200 mg atezolizumab kezelésben részesültek 16 cikluson keresztül (1 ciklus 21 napos volt), az aktív karon pedig a betegek BSC (ciszplatín+vinorelbin/ docetaxel/ gemcitabin/ pemetrexed) terápiát kaptak. A betegek követése a mellkas és felső hasi régió CT vizsgálatát

foglalta magában. Az aktív karon és a komparátor karon is 495-495 beteg részesült atezolizumab és BSC terápiába. A randomizálásra kerülő betegek csoportjában 882 beteg rendelkezett II-IIIa stádiumú NSCLC-vel, 476 beteg mutatott PD-L1 $\geq$ 1% expressziót. A karok közötti demográfiai jellemzők kiegyensúlyozottak voltak. A betegek többsége a IIIa stádiumú NSCLC-vel rendelkezett (40% vs. 42%).

Az elsődleges végpont a betegségmentes túlélés (DFS) volt, amelyet a randomizációtól kezdve a következő eseményekig mértek: az első rekurrenciáig, új nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) megjelenéséig, vagy bármilyen okból bekövetkező haláláig. Ezt a végpontot hierarchikusan tesztelték: először a II-IIIa stádiumú, PD-L1 $\geq$ 1%-os expressziójú betegeknél, majd az egész II-IIIa csoportban, végül pedig az intention-to-treat (ITT) populációban (IB-IIIa stádium). A vizsgálat másodlagos végpontjai közé tartozott a teljes túlélés (OS) az ITT populációban, valamint a DFS a II-IIIa PD-L1 $\geq$ 50%-os csoportban, illetve a 3 és 5 éves DFS a II-IIIa PD-L1 $\geq$ 1%-os, a II-IIIa és az ITT csoportokban.

A DFS első adatzárása 32,2 hónapos medián követési idő után történt a II-IIIa csoportban, 32,8 hónap a II-IIIa PD-L1 $\geq$ 1%-os csoportban és 32,2 hónap az ITT populációban. Ekkor az OS adatok 19%-os érettségi szintet értek el.

- A II-IIIa PD-L1 $\geq$ 1%-os csoportban az atezolizumabbal kezelt csoportban a medián DFS-t még nem érték el (95%-os CI: 36,1 hónap – NR), míg a BSC csoportban 35,3 hónap volt (95%-os CI: 29,0 hónap – NR). Az atezolizumabbal kezelt betegek körében a DFS szignifikánsan jobb eredményt mutatott a BSC csoporthoz képest, mivel a betegek 35%-ánál regisztráltak eseményt, míg a BSC csoportban ez az arány 46% volt (DFS HR: 0,66; 95%-os CI: 0,50–0,88; $p=0,0039$).
- A PD-L1 expressziós státusz szerinti alcsoportelemzés azt mutatta, hogy a PD-L1 $\geq$ 50%-os expresszióval rendelkező betegek körében volt az atezolizumab hatása a legjelentősebb. E csoportban a DFS HR 0,43 volt (95%-os CI: 0,27–0,68).

Az atezolizumabbal kapcsolatos 3. és 4. fokozatú nemkívánatos események az összes beteg 11%-ánál jelentkeztek, a leggyakoribb mellékhatások közé tartozott az alanin-aminotranszferáz (ALT) emelkedése (2%), pneumonitis és aszpartát-aminotranszferáz (AST) emelkedés (1-1%).

Az OS adatzárása 13 hónappal később, összesen 45,3 hónapos medián követési idő után történt. Ekkorra az OS adatok 25%-os érettségi szintet értek el. Az OS adatok továbbra sem érték el a medián értéket. A II-IIIa PD-L1 $\geq$ 1%-os csoportban az atezolizumab csoportban 52 haláleset (21,0%), míg a BSC csoportban 64 haláleset (28,1%) rögzítettek. Az atezolizumab hatása szintén nem volt szignifikáns ezen a populáción, mivel az OS HR 0,71 volt (95%-os CI: 0,49–1,03), $P=0,067$ (norminálisan tesztelt). A PD-L1 expressziós státusz szerinti alcsoportelemzés alapján a PD-L1 $\geq$ 50%-os expressziójú betegek körében az atezolizumab hatása szignifikáns volt (OS HR: 0,43; 95%-os CI: 0,24–0,78).

A következő adatzárás időpontja kb. 5 éves követési periódus után történt (2024. január 26.) A DFS és OS végpontokban bekövetkező előnyök a PD-L1 $\geq$ 1% és PD-L1 $\geq$ 50% stádium II-IIIa populációkban megerősítésre kerültek a korábbi eredményekkel összhangban. A DFS medián értéke közötti különbség a két csoport között a PD-L1 $\geq$ 1% populációban 31,2 hónap volt.

2. táblázat: 5 éves követési periódus adatzáráskor mért DFS és OS eredmények

	II-IIIa PD-L1 $\geq$ 50%		ITT, IB-IIIa	
	Atezo. (n=115)	BSC (n=114)	Atezo. (n=507)	BSC (n=498)
3/5 éves DFS%	74,9/65,1	53,2/44,5	61,4/52,0	55,5/46,5
mDFS, hónap	NR	41,1	65,6	47,8
HR (95% CI)	0,48 (0,32-0,72)		0,85 (0,71-1,01)	
p	-		0,07	
3/5 éves OS%	89,1/82,7	77,8/65,3	79,3/70,9	81,1/69,8
mOS, hónap	NR	87,1	NR	NR
HR (95% CI)	0,47 (0,28-0,77)		0,97 (0,78-1,22)	

Forrás: Téb saját szerkesztés.

Az ITT populációban a DFS végpontban nem állapítható meg szignifikancia a komparátorhoz képest, így az al csoportok és az OS formális statisztikai tesztelése nem végezhető el. Az OS hasonlóan bizonyult a két csoportban, azonban az adatok éretlenek.

A II-IIIa PD-L1 $\geq$ 50% EGFR/ALK mutációval nem rendelkező populációban az atezolizumab esetében a medián OS nem elérhető (95% CI; NR-NR) és a bekövetkezett OS esemény 20,8%. A BSC karon a medián OS 87,1 hónap (95% CI; 72,0-NR) és a bekövetkezett OS esemény 39,8%, stratifikált OS HR 0,47 (0,28-0,80) (Tecentriq alkalmazási előírás); nem stratifikált OS HR ^{Hiba! A könyvjelző nem létezik.} 0,44 (0,26-0,74). Az 5 éves OS arány az atezolizumab karon 82,1% a BSC karon pedig 63,7%.

Relapszus előfordulása a különböző alcsoportokban az atezolizumab és a BSC karok között a **II-IIIa PD-L1 csoport $\geq$ 50% (EGFR/ALK mutáció negatív) esetén: 26,4% vs. 45,6%.**

Az atezolizumab esetében a legtöbb relapszus lokoregionális volt és később következett be a BSC karon detektált relapszusokhoz képest. Az előny főként a **II-IIIa PD-L1 csoport $\geq$ 50% EGFR/ALK mutáció negatív** betegkörben volt a legkifejezettebb. A randomizációtól a relapszusig eltelt idő mediánja az atezolizumab és a BSC karok között a **II-IIIa PD-L1 csoport $\geq$ 50% (EGFR/ALK mutáció negatív)** alcsoportban a következő volt: **24,2 (2,3-55,9) hónap vs. 10,2 (1,3-45,6).**

Az 5 éves utánkövetés eredményeképpen a II-IIa PD-L1 $\geq$ 1% és a $\geq$ 50% (EGFR/ALK negatív és pozitív státusszal) csoportokban az atezolizumab karon a BSC karral szemben javultak a DFS és az OS értékek, a betegség stádiumától és a pN stádiumtól függetlenül. A teljes rekurrencia aránya az aktív karon alacsonyabb volt a BSC karhoz képest mindegyik csoportban.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani modell az IMpower010 klinikai vizsgálat adataira épült a **PD-L1 $\geq$ 50%** expressziót mutató betegek al csoportját modellezve.

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 atezolizumab terápia alapesetben legjobb támogató kezeléssel (továbbiakban: BSC) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hónapos ciklusokban 25 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (61,1 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, IMpower010 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az atezolizumab terápiát, a BSC-vel összevető IMpower010 vizsgálatokból, 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 atezolizumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,86 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 25 éves időtávon. Ennek megfelelően az atezolizumab terápia alapesetben számított ICER-e alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (11 741 838 Ft/QALY).

Az atezolizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a Betegség mentes túlélés állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Tecentriq gyógyszer akvizíciós költségei.

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 atezolizumab terápia esetében (figyelembe véve a rendre 40%, 60%, 55%, 55%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 55, 83, 76 és 76 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az atezolizumab listaáron számított kiszámlázásenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely a

gyógyszerkészítmény adagolásával együttjárva fokozatosan XXX Ft-ra csökken. A gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor BSC esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az atezolizumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX; XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A BSC komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

Az IMpower010 vizsgálat teljes túlélésre vonatkozó adatai még éretlenek, így jelenleg még nem meghatározható, hogy a hosszabb betegségmentes periódus milyen mértékben nyilvánul meg tényleges túlélési előnyként. Az EMA véleménye alapján a DFS elfogadható, mint elsődleges végpont, ugyanakkor kellően érett OS adatok (legalább 60%) szükségesek ennek támogatására.

Az adjuváns atezolizumab legjelentősebb hatása a DFS-re a II-IIIa PD-L1 $\geq 50\%$ alcsoportban jelentkezett (és a készítmény forgalomba hozatali engedélye is erre a betegkörre terjed ki), mely a vizsgálatnak csupán másodlagos végpontja volt, a PD-L1 expresszió szerinti alcsoportelemzést *post hoc* analízis keretein belül végezték. Ezen alcsoport betegszáma ($n=209$; 106 és 103 az atezolizumab és BSC karokon) jelentősen kisebb az IMpower010 vizsgálatba beválogatott ITT populáció elemszámánál ($n=1005$). Megjegyzendő, hogy az ESMO honlapján feltüntetett ESMO-MCBS pontozás a II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ csoport eredményeire épült. Az EGFR és ALK negatív betegekre való szűkítés az alcsoport elemzés további alcsoport-elemzése alapján történt, azonban a betegek közel fele (99/229) esetében a mutációs státusz nem volt ismert.

Az IMpower010 vizsgálat életminőség adatai nem elérhetők.

Az IMpower010 vizsgálat során a betegség stádiumbeosztása a tüdődaganatok American Joint Committee of Cancer (AJCC) által kiadott TNM klasszifikációjának 7. kiadása szerint történt, ugyanakkor az azóta megjelent a 8. kiadásban több átrendeződés is megfigyelhető.

Az adjuváns atezolizumab alkalmazást követő esetleges betegségprogresszió esetén az atezolizumab ismételt, későbbi vonalban történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok, így a terápiás szekvenciák pontosítása szükséges.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a hosszútávú hatásossággal kapcsolatos adatok és választott beállítások ugyan konzervatívnak tekinthetők, de súlyos bizonytalansággal terheltek. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a hosszútávú hatásosság bizonytalansága egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a választott időtáv túl hosszúnak tekinthető. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC 2022-09-20-án megjelent állásfoglalása alapján az atezolizumab hatóanyagú Tecentriq-et javasolja a támogatásba való befogadásra a következő indikációban: teljes reszekciót és kemoterápiát követően, jó általános egészségi állapotú, II-IIIa stádiumú PD-L1 $\geq 50\%$, EGFR/ALK mutáció nélküli NSCLC-vel rendelkező felnőtt betegpopulációban. Javasolja a Tecentriq árának a csökkentését, hogy teljesüljön a költséghatékonyság.

A francia HAS 2022-12-14-én közzétett értékelésében figyelembe véve a klinikai vizsgálatból származó eredményeket nem támogatja a Tecentriq közfinanszírozását.

A német IQWiG HTA iroda állásfoglalása szerint (2022-12-08) az atezolizumab BSC-hez képesti hozzáadott értéke nem bizonyított az adott indikációban. Az OS adatok továbbra sem értelmezhetőek és a klinikai vizsgálatban nem rögzítettek a betegek életminőségével kapcsolatos adatokat.

Az ír NCPE a kérelmező benyújtásának értékelése után azt javasolja, hogy az atezolizumabot (Tecentriq) ne részesítsék támogatásban, amennyiben a költséghatékonysága nem javítható a meglévő kezelésekkel összehasonlítva (2023-07-20).

A NICE az atezolizumab alkalmazását adjuváns kezelésként azon II-IIIa stádiumú, teljes tumorreszekción átesett, nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek esetében javasolja, a korábban említett indikációban. A készítmény a Cancer Drugs Fund keretein belül elérhető, ameddig több evidencia nem áll rendelkezésre (2022-09-28).

A skót **SMC** szintén javasolja (2022-07-08) a készítmény alkalmazását a fenti indikációban az NHS Scotland keretein belül elérhető a betegek számára.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható a BSC komparátorral szemben, ugyanakkor az éretlen OS adatok miatt ennek mértéke bizonytalan.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint atezolizumab hatóanyag nagymértékű (ESMO MCBS: A) klinikai többletelőnyt nyújt a BSC komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető DFS végponton. Ezt magas evidencia szintű, bizonytalan torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

Az ESMO MCBS pontozás a II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ csoport eredményeire épült, a konklúzió a TétF számítása alapján a II-IIIa PD-L1 $\geq 50\%$ alcsoportban változatlan, ugyanakkor ezen alcsoport eredményei a vizsgálatnak csupán másodlagos végpontja volt, így az eredmények nagyobb mértékű bizonytalanságot hordozhatnak.

Műtétet és a platina bázisú adjuváns kemoterápiát követően, EGFR mutációt nem hordozó betegek részére jelenleg korlátozottak a rendelkezésre álló jóváhagyott adjuváns immunoterápiás lehetőség.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Tecentriq alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a BSC komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a BSC komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Tecentriq társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- súlyos bizonytalanság a hosszútávú hatásossággal

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