

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tepmetko 225 mg filmtabletta** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri, új indikációs pont létrehozásával a következő indikációban:

A Tepmetko monoterápiaként előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik a mesenchymális-epitheliális tranzíciós faktor gén 14-es exon skippingjéhez (METex14) vezető géneltérésekkel (alterációkkal) rendelkeznek, és immunterápiát és/vagy platinaalapú kemoterápiát követően szisztémás terápiát igényelnek.

A készítmény hatóanyaga, az **L01EX21** ATC-kódú **tepotinib** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott új hatóanyag.

A **Tepmetko 225 mg filmtabletta** 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	előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek, akik a mesenchymális-epitheliális tranzíciós faktor gén 14-es exon skippingjéhez (METex14) vezető géneltérésekkel (alterációkkal) rendelkeznek, és immunterápiát és/vagy platinaalapú kemoterápiát követően szisztémás terápiát igényelnek.	Tepmetko napi 1x500 mg, per os.	—	PFS, OS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek, akik a mesenchymális-epitheliális tranzíciós faktor gén 14-es exon skippingjéhez (METex14) vezető géneltérésekkel (alterációkkal) rendelkeznek, és immunterápiát és/vagy platinaalapú kemoterápiát követően szisztémás terápiát igényelnek.	Tepmetko napi 1x500 mg, per os.	—	ORR, PFS, OS, DoR

Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek, akik a mesenchymális-epitheliális tranzíciós faktor gén 14-es exon skippingjéhez (METex14) vezető géneltérésekkel (alterációkkal) rendelkeznek, és immunterápiát és/vagy platinaalapú kemoterápiát követően szisztémás terápiát igényelnek.	Tepmetko napi 1x500 mg, per os.	kapmatinib napi 2x400 mg per os	CUA, PFS, OS
---	--	---------------------------------	---------------------------------	--------------

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az ASCO és az NCCN is javasolja a driver mutációk lehetséges előfordulásának a kimutatását, aminek figyelembevételével megkezdhető a célzott terápia.

A MET exon-14 skipping mutációval rendelkező előrehaladott nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésére vonatkozó szakmai ajánlások a következőképpen foglalhatók össze:

UpToDate szakmai portál összefoglalója (grade 2C), az ESMO (III, A), az ASCO (alacsony evidenciaszint), és az NCCN (category 2A), irányelvek alapján elsővonalbeli kezelésben javasolt a kapmatinib vagy **tepotinib** alkalmazása, másodvonalban akkor, ha az elsővonalban alkalmazott kemoterápia és/vagy immunterápia (platina-alapú kettős terápia+immunkemoterápia) nem volt eredményes. Az ESMO-MCBS pontszám a tepotinib készítmény esetében 3, amely közepes klinikai hozzáadott előnyt feltételez az egykarú klinikai vizsgálatban elért eredményei alapján.

A Tepmetko 225 mg filmtabletta készítményt az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2022. február 16-án engedélyezte nem kissejtes tüdőrák kezelésére.

Hazai irányelv: Jelenleg nincs elérhető hatályos irányelv a METex14 mutációval rendelkező nem kissejtes tüdőrák kezelésére Magyarországon.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai finanszírozási eljárásrend nem említi a METex-14 skipping mutációt és annak terápiás megközelítését.

Hazai finanszírozási eljárásrend alapján másodvonalban és harmadvonalban NSCLC-ben az EGFR-TK aktiváló mutáció negatív betegeknél a következő készítmények javasoltak: docetaxel, pemetrexed, docetaxel+nintedanib, erlotinib, nintedanib, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, citotoxikus monoterápia, BSC.

Az irányelvekben említett *krizotinib* készítményt a finanszírozási eljárásrend a következő indikációban javasolja: Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésére felnőtt betegeknél, amennyiben az egyedi betegprofil ezt indokolja. Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma másodvonalbeli kezelésére felnőtt betegeknél, kivéve, ha korábban ALK gátló kezelésben részesült.

A 9/1993. (IV.2.) NM rendelet 2024.01.01.től hatályos módosításának 8/a8. pontja szerint, a 06072 OENO kódú crizotinib a következő indikációban támogatott: „Anaplasticus lymphomakináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére, a finanszírozási eljárásrend alapján.”

A szintén MET-gátló kapmatinib egyedi méltányosság keretében elérhető a betegek számára.

A 9/1993 (IV.02.) NM Rendelet 8/a11. pontja szerint: pembrolizumab (EGFR és ALK-mutációt nem hordozó betegek).

Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a kapmatinib kezelés a komparátor terápia, amely rendszerszinten nem támogatott.

A kérelmező a relatív klinikai hatásosságra/eredményességre vonatkozóan nem jelölt meg komparátort.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

3.1. Relatív hatásosság

A kérelmező a relatív hatásosság becslésére két indirekt MAICs (Matching Adjusted Indirect Comparisons) -elemzést használt, ahol a következő komparátorokat említi a kapmatinibet kiemelve: immunterápia, kemoterápia, krizotinib, kapmatinib, docetaxel, docetaxel+nintedanib.

A kérelmező a kérelemben nem fogalmaz meg konklúziót a relatív hatásosságra vonatkozóan.

Az egyik MAIC a VISION és a GEOMETRY mono-1 (NCT02897479) klinikai vizsgálatokon alapul, amelyben a tepotinib és a kapmatinib terápiák kerültek összehasonlításra.

A legfrissebb IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) 2023 World Conference on Lung Cancer konferencián bemutatott MAIC-ből származó eredményei a következők:

- ORR: 49,4% (95% CI; 39,4–59,4) a súlyozott tepotinib populációban vs. 40,6% (95% CI; 29,5–52,4) a GEOMETRY mono-1 4-es kohorszában
- mDOR: 10,2 hónap (95% CI; 8,3–19,4) a tepotinib esetében vs. 9,7 hónap (95% CI: 5,6–13,0) a kapmatinib esetében
- mPFS: 11,5 hónap (95% CI; 8,2–17,1) vs. 5,4 hónap (95% CI; 4,2–8,2) tepotinib és kapmatinib készítményekre; Cox PH: 0,49 (95% CI:0,34-0,72), $p < 0,001$
- mOS: 19,7 hónap (95% CI; 17,0–26,5) vs. 13,7 hónap (95% CI; 8,9–23,4) tepotinib és kapmatinib készítményekre; Cox PH: 0,77 (95% CI:0,52-1,12), $p = 0,174$

2024-ben publikált MAIC: Tepotinib vs. SoC (current standard of care from UK perspective)

Progressziómentes túlélés

2. táblázat: A tepotinib és a megadott kezelések indirekt összehasonlításából származó PFS eredmények.

Populáció	Összehasonlított kezelés (komparátor)	Tepotinib (medián PFS, hónap)	Komparátor (medián PFS, hónap)
Kezeletlen populáció	Pembrolizumab + pemetrexed + platina	20,7	9,7
	Pembrolizumab monoterápia	17,7	8,5
Korábban kezelt populáció	Docetaxel + nintedanib	8,5	3,5
	Docetaxel monoterápia	9,7	3,2

Forrás: TéF saját szerkesztés az eredményeket ismertető publikáció alapján.

Teljes túlélés

3. táblázat: A tepotinib és a megadott kezelések indirekt összehasonlításából származó OS eredmények.

Populáció	Összehasonlított kezelés (komparátor)	Tepotinib (medián OS, hónap)	Komparátor (medián OS, hónap)
Kezeletlen populáció	Pembrolizumab + pemetrexed + platina	37,0	21,6
	Pembrolizumab monoterápia	34,7	25,5
Korábban kezelt populáció	Docetaxel + nintedanib	18,2	13,1
	Docetaxel monoterápia	21,8	9,0

Forrás: TéF saját szerkesztés az eredményeket ismertető publikáció alapján.

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

3.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált bizonyítékok az indirekt összehasonlításból származó MAICs-ból származnak, amely részletes bemutatása a 3.4.2. részben található.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a tepotinib terápia a capmatinib komparátorral kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartó időtávot meghaladóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, VISION vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a korábbi kezelésben részesült (2L+), illetve nem részesült (1L) betegek alcsoportjára külön-külön.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a VISION egykarú klinikai vizsgálatból és egy indirekt összehasonlításból (MAIC), 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.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a tepotinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a capmatinib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a tepotinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (15 655 784 Ft/QALY).

A többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotban eltöltött időből, míg a többletköltségek forrása a gyógyszer akvizíciós költségekből, illetve kisebb mértékben az erőforrás felhasználási költségekből származik.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező saját becslése alapján a teljes kezelt betegszám a tepotinib terápia esetében folyamatos betegbevonás mellett az 1., 2., 3., és 4. év végére 6, 8, 10 és 12 főre tehető.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a tepotinib listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, a költséghatékonysági elemzést megalapozó modellben becsült medián PFS (tepotinib: 41 hét, capmatinib: 25 hét) és az összehasonlításra kerülő eljárások alkalmazási előírása alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható éves költsége XXX Ft. A komparátor capmatinib esetén a gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, bruttó fogyasztói áron számított, a tepotinib terápia befogadásával a bruttó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. 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 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 kérelmező a kérelemben sem a kérelmezett indikáció alapján, sem az orvosszakmai bizonyítékok alapján nem nevez meg komparátort, ugyanakkor a relatív hatásosság igazolására megnevez egy indirekt összehasonlító elemzést, amelyben a tepotinib kerül összehasonlításra az immunterápia (RWD), a kemoterápia (RWD), a krizotinib, a kapmatinib, a docetaxel valamint a docetaxel+nintedanib-al szemben. A felsorolt komparátorokkal történő indirekt összehasonlítás két különálló, és önállóan publikált MAIC eredménye.

A kérelmező jelzi a klinikai összegzés részben, hogy a komparátorválasztás elvét és szempontjait az egészség-gazdaságtani részben kívánja ismertetni, azonban orvosszakmai szempontból ott sem tesz megfelelően alátámasztott indoklást a komparátorokra nézve.

A kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a szintén MET-gátló kapmatinibet jelöli meg komparátorként, amely rendszerszinten nem támogatott. A kérelmező indoklását orvosszakmai véleményre alapozza, amelyet hivatalos formában elmulasztott csatolni a kérelemhez.

A VISION egy fázis II, egykarú, nyílt, nem- randomizált klinikai vizsgálat, amely a vizsgálati elrendezés és statisztikai tesztelés hiányának okán magas torzítási potenciállal rendelkezik. A vizsgálat egykarú természete miatt (komparátor hiány) a relatív hatásosságra vonatkozó következtetés a tepotinib készítménnyel kapcsolatosan nem vonható le.

A MAIC-ban felhasznált vizsgálatok egymáshoz képest nagy heterogenitást mutattak. A VISION vizsgálatban nem tesztelték a PD-L1 expressziót, a KEYNOTE, a REVEL és a LUME-Lung 1 vizsgálatokban nem volt ismert a MET mutációs státusz. A RWD források eredete szintén nem tisztázott. Biztonságosságra és életminőségre gyakorolt adatok csupán a VISION klinikai vizsgálatból voltak elérhetőek, a többi komparátor esetében nem álltak rendelkezésre teljeskörű betegszintű adatok. A tepotinib-kapmatinib esetében nem történt az életminőségre és biztonságosságra vonatkozó összevetés.

A kérelmező nem mutatja be az indirekt összehasonlításból származó eredményeket az orvosszakmai részben.

A kérelmező a kérelemben irodalomkereséshez kapcsolódó eredményeket nem ismertet. Ebben a részben az indirekt összehasonlításból származó irodalomkeresésre hivatkozik, azonban ott sem visszakövethető, hogy mi alapján és milyen adatbázisok bevonásával történt az irodalomkeresés.

A VISION klinikai vizsgálat és a MAIC elemzések során fennáll a nagyfokú torzítási kockázat.

A benyújtott kérelemben szereplő evidenciák nem alkalmasak a relatív hatásosság megállapítására, főként, hogy a kérelmező a kérelemben nem is nevez meg komparátort az orvosszakmai bizonyítékok tárgyalása során.

Feltételes forgalomba-hozatali engedéllyel rendelkezik az új gyógyszer.

6.2. Egészség-gazdasági limitációk

Az egészség-gazdasági elemzés legfontosabb limitációja, hogy nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó evidencia a tepotinib és a capmatinib komparátorok összevetésében, előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek esetében, akik a mesenchymális-epitheliális tranzíciós faktor gén 14-es exon skippingjéhez (METex14) vezető génelterésekkel (alterációkkal) rendelkeznek. Továbbá az egészség-gazdasági elemzés releváns végpontjain nem került bemutatásra statisztikailag szignifikáns különbség a MAIC-ban összehasonlításra kerülő eljárások hatásossági eredményei között. A hatásosságban mutatkozó ekvivalencia igazolására irányuló klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdasági elemzés választott típusa nem kellően megalapozott. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

Az orvosszakmai és az egészség-gazdasági beadvány inkonzisztens volt, orvosszakmai szempontból nem számszerűsítettek klinikai többletelőnyt és komparátor eljárást sem neveztek meg, míg az egészség-gazdasági elemzésben XXX QALY inkrementális egészségnyeréssel számoltak és alapesetben a capmatinib kezelést választották komparátornak.

A tepotinib hatékonyságát vizsgáló VISION klinikai vizsgálat fázis II-es, egykarú volt, így egy MAIC elemzést használtak fel a modellezéshez. Továbbá a VISION vizsgálatból származó túlélési adatok nem voltak kellően érettek a hosszú távú következtetésekhez. A MAIC során a VISION adatait a releváns klinikai vizsgálatokban szereplő vad típusú NSCLC populációhoz hasonlították, mely csökkenti az eredmények általánosíthatóságát az elemzés célcsoportjára vonatkozóan (METex14 NSCLC). Az indirekt összehasonlítás során alkalmazott kiigazítások és újra súlyozások jelentősen csökkentették a VISION kohorsz minta nagyságát. A VISION vizsgálatba bevont betegek 45,7%-a nem részesült korábbi kezelésben, ami torzíthatja az eredményeket, mert az egészség-gazdasági elemzés a kezelés vonalísága tekintetében a 2L+ betegekre fókuszál.

Az egészség-gazdasági elemzés legnagyobb számszerűsíthető limitációja, hogy a capmatinib jelenleg Magyarországon reguláris finanszírozás keretében nem érhető el. Az egyedi méltányosság keretében elérhető komparátor választása ellentétes az egészség-gazdasági irányelvvel, illetve a klinikai szakértői vélemény sem került bemutatásra. Ezért a TÉF bemutatja a költséghatékonysági eredményeket docetaxel, illetve docetaxel + nintedanib komparátorokkal szemben is. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

A további jelentős, számszerűsíthető limitációk a görbeillesztésekkel (OS, ToT), a ToT adatforrás megválasztásával, és a MET mutáció tesztelésével kapcsolatosak.

Időtáv elemzés: A választott alapeseti időtáv az élethosszig tartó időtávot is meghaladja, és a tepotinib hatásossági adataira nem állnak rendelkezésre hosszú távú evidenciák. A TÉF számításai szerint 20 éves időtávon már nem költséghatékony a tepotinib terápia.

7. Nemzetközi kitekintés

A kanadai **CDA-AMC** 2022.09.22-én kelt állásfoglalása alapján nem támogatja a Tepmetko támogatásba történő befogadását, ugyanis a rendelkezésre álló bizonyítékok értelmében nem állapítható meg a klinikai többletelőny a jelenlegi terápiákhoz képest.

A német **IQWiG** 2022.06.01-én közzétett közleményében kifejti, hogy a tepotinib hozzáadott előnye nem bizonyított az első vonalbeli kezelések után, függetlenül attól, hogy a kezelést PD-1/PD-L1 antitest monoterápiával, platina alapú kemoterápiával, vagy a PD-1/PD-L1 antitest és platina alapú kemoterápia kombinációjával végezték.

Az ír **NCPE** 2023.11.29-én kelt állásfoglalása alapján nem javasolja a tepotinib támogatásba történő befogadását, hacsak bizonyítja a költséghatékonyságát a meglévő terápiákkal szemben. 2024-ben, a HSE-vel folytatott titkos ártárgyalások után, végül megtörtént a tepotinib támogatásba történő befogadása.

Az angol **NICE** 2022.05.18.-án megjelent állásfoglalásában támogatja a tepotinib befogadását a kérelemben megnevezett indikációban, azaz másodvonalban történő kezelés során alkalmazva.

A skót **SMC** 2022.12.09-én kelt állásfoglalása alapján szintén támogatja a Tepmetko támogatásba történő befogadását.

8. Konklúzió

A kérelem tárgyát képező tepotinib relatív hatásosságra/eredményességre vonatkozó többletelőnye nem állapítható meg a megfelelő tudományos bizonyítékok hiányában. A kérelem klinikai összegzésében és az egészség-gazdaságtani elemzésében inkonzisztens. A többletelőny mértéke komparátor megjelölésének hiányában nem állapítható meg az orvosszakmai bizonyítékok alapján. A benyújtott indirekt összehasonlításból származó adatok nem alkalmasak a klinikai többletelőny megállapítására.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a tepotinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a capmatinib komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A docetaxel kezeléssel szemben a költségminimalizáció teljesüléséhez a tepotinib termelői árának XXX%-os csökkentése szükséges. A tepotinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére. A docetaxel komparátorral szemben nem került bemutatásra a költségvetési hatás.

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

- a capmatinib komparátor reguláris finanszírozásban nem részesül jelenleg Magyarországon
- a direkt összehasonlító adatok hiánya és a MAIC limitációi
- az igazolt klinikai többletelőny hiánya



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/>

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok, a VISION klinikai vizsgálat OS végponton elért eredményeinek megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékok felhasználásával.