

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tevimbra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes elszámolás szerinti támogatását kéri** a következő 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 eljárásrend alapján.

Kérelmezett indikáció:

A készítmény hatóanyaga, az **L01FF09 ATC-kódú tislelizumab**, mely új hatóanyag, nem támogatott.

A Tevimbra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény alkalmazási előírásában szereplő releváns terápiás javallat:

Nem kissejtes tüdő-carcinoma (non-small cell lung cancer, NSCLC)

A Tevimbra pemetrexeddel és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban olyan, PD-L1-et a daganatsejtek $\geq 50\%$ -ában expresszáló nem-laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akik nem rendelkeznek EGFR-mutációval vagy ALK-pozitív mutációval, továbbá:

- lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvednek és nem végezhető náluk műtéti kimetszés vagy platinaalapú kemoradioterápia, vagy***
- metasztatizáló NSCLC-ben szenvednek***

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	olyan nem laphámsejtes, PD-L1 $\geq 50\%$, és EGFR-mutációval vagy ALK-pozitív mutációval nem rendelkező, előzetesen nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC-ben szenvedő	tislelizumab pemetrexeddel és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban	atezolizumab, pembrolizumab	PFS, OS, életminőség, biztonságosság

	felőtt betegek			
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	olyan nem laphámsejtes, PD-L1 $\geq$ 50%, és EGFR- mutációval vagy ALK- pozitív mutációval nem rendelkező, előzetesen nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC-ben szenvedő felőtt betegek	tiszlelizumab pemetrexeddel és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban	direkt összehasonlító vizsgálat: pemetrexed+platina indirekt összehasonlítás:	OS, PFS, DOR, biztonságosság
Egészség- gazdaságtani elemzésben szereplő	olyan nem laphámsejtes, PD-L1 $\geq$ 50%, és EGFR- mutációval vagy ALK- pozitív mutációval nem rendelkező, előzetesen nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC-ben szenvedő felőtt betegek	tiszlelizumab pemetrexeddel és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban	pembrolizumab + pemetrexed + ciszplatin kombináció, másodlagos komparátor az atezolizumab monoterápia és a nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + ciszplatin kezelés.	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

Az előrehaladott NSCLC esetében a kezdeti terápia megválasztását befolyásoló legfontosabb tényezők közé tartozik a PD-L1 expressziójának jelenléte, a driver mutációk jelenléte vagy hiánya, a betegség kiterjedése, beleértve az áttétek számát és helyét, valamint az áttétek adott helyéhez kapcsolódó tünetek jelenlétét vagy hiányát; a szövettani típus (laphám vagy nem-laphámsejtes), a beteg általános állapota, társbetegségei, valamint a beteg preferenciái.

Driver mutációk hiányában, magas PD-L1 expresszió (>50%) esetén, mind a laphám, mind a nem-laphámsejtes szövettan esetén immunterápia kemoterápiával kombinációban vagy

önmagában a PD-L1-gátló kezelés ajánlott az UpToDate szakértői portál és a nemzetközi irányelvek alapján.

Hazai szakmai irányelv nem érhető el.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett tételes indikációs ponton jelenleg a következő terápiák támogatottak:

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.

A megjelölt indikációs ponton jelenleg támogatott terápiák:

06002 atezolizumab

06024 nivolumab

06025 pembrolizumab

06018 ipilimumab

A NEAK intézményi tájékoztatója alapján:

-amennyiben a daganat a PD-L1 markert a TC-k $\geq 50\%$ -a expresszája, az atezolizumab az elsőként választandó terápia.

- amennyiben a fenti feltétel nem teljesül, úgy csak kombinációs kezelés alkalmazható a törzskönyvek alapján, a szövettani státusztól függetlenül. Nem laphámsejtes daganat esetén, kombinációs terápia alkalmazásakor, figyelembe véve a Tagozat állásfoglalását, miszerint nem definiálható olyan terápiás előny, amellyel a beteg az egyik vagy másik kombinációs terápiától várhatja a nagyobb eredményességet, az elsőként választandó kombinációs terápia az atezolizumab-paclitaxel-carboplatin-bevacizumab. Azon betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdővérzés/haemoptysis alakult ki, amely dokumentálásra kerül a tételes adatlapon, az atezolizumab-paclitaxel carboplatin-bevacizumab kombinációs terápia helyett a pembrolizumab-pemetrexed-carboplatin kombinációs terápia választása indokolt.

- Pembrolizumab kezelésre vonatkozóan a tájékoztató kiemeli, hogy a már megkezdett, folyamatban lévő kezelése indokolás nélkül folytatható, valamint elsővonalas kezelésként csak abban az esetben alkalmazható, ha alapos orvos-szakmai indokra tekintettel a beteg nem kaphat más immunterápiás készítményt. A kezelés szükségességének indokolását a megjegyzés rovatban kell feltüntetni. Amennyiben az indokolás nem kerül megadásra, vagy az orvos-szakmailag nem megalapozott, úgy a kezelés intézményi terhelő tételként kerül elszámolásra.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében az elsődleges komparátor a pembrolizumab + pemetrexed + ciszplatin kombináció, másodlagos komparátor az atezolizumab monoterápia és a nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + ciszplatin kezelés.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek figyelembevételével megfelelő, azonban nem veszi figyelembe az egyes terápiák elérhetőségét befolyásoló finanszírozói megkötéseket. Ez utóbbi alapján a kérelemben megjelölt indikációban az elsődleges komparátor az atezolizumab monoterápia lenne.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A releváns indikációban a RATIONALE-304 (NCT03663205) klinikai vizsgálat kemoterápiával szembeni hatásosságot értékeli.

A kérelemben megjelölt komparátorokkal egy nem publikált indirekt összehasonlításban vetették össze a kérelmezett terápiát.

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

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés a nem publikált indirekt összehasonlítás adatain alapul.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költségminimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a tiszlelizumab + pemetrexed + cisplatin kombinációs terápia alapesetben a pembrolizumab + pemetrexed + cisplatin, illetve a nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + cisplatin és az atezolizumab monoterápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata, mely kizárólag a direkt gyógyszerköltségek összevetésére fókuszál. Az elemzés időtávja 1 év. A választott elemzéstípus megfelelőnek tekinthető.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, RATIONALE-304 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A gazdasági elemzésben klinikai többletelőny nem került elszámolásra. Egy nem publikált hálózatos metaanalízis eredményei alapján azonos hatásosságot és biztonságosságot feltételeztek a komparátor készítményekkel. A Kérelmező a gyógyszeres kezelés költségeinek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, a PUPHA törzsben publikált árakat, illetve az alkalmazási előírásokban szereplő dozírozásokat vette alapul.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elemzés során az egy betegre jutó, publikus bruttó nagykereskedelmi áron vett éves terápiás költségeket hasonlították össze. A RATIONALE-304 klinikai vizsgálatból származó túlélési görbét használták fel minden karon a költségek számítása során. A bemutatott terápiás költségek alapján a kérelmezett terápia költségmegtakarító a már támogatott pembrolizumab + pemetrexed + cisplatin terápiával szemben, a költségminimalizáció feltételei teljesülnek.

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 Tevimbra terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére X, X, X és X főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, a PUPHA törzsben publikált árakat vette figyelembe, a költséghatékonysági elemzést megalapozó modellben becsült terápiás időtartam és az összehasonlításra kerülő eljárások alkalmazási előírása mellett. A költségvetési hatás elemzésben bruttó nagykereskedelmi áron számoltak a kérelmezett 8/a11. tételes indikációs pontnak megfelelően.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, a Tevimbra terápia befogadásával a bruttó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX – XXX Ft a döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Tevimbra befogadás nélküli piacot is figyelembe véve a nettó költségvetési hatás XXX - XXX – XXX - XXX Ft. A Tevimbra terápia támogatásba vétele publikus áron költségmegtakarítást jelent a finanszírozó számára.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Hazai szakmai irányelv nincs érvényben.

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyíték bizonytalanságot hordoznak a vizsgálat elrendezéséből adódó torzítási kockázat miatt (a pivotális vizsgálat nyílt elrendezésű, csak kínai centrumokban végzett, kemoterápiás-kontrollt alkalmazó study.) A vizsgálaton belül mindössze 74 olyan beteg részesült tiszlelizumab+kemoterápia kezelésben, akik a jelen kérelem szempontjából releváns populációnak megfelelően $\geq 50\%$ PD-L1 expressziót mutattak.

A releváns komparátorokhoz viszonyított relatív hatásossági adatok nem publikált indirekt összehasonlításból származnak, mely alacsony evidenciaszintű bizonyíték, az eredmények megbízhatóságát limitálja a bevont vizsgálatok heterogenitása pl. a populációt, követési időt, végpont-értékelést tekintve.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a hazai finanszírozási rendet és finanszírozói megkötéseket figyelembe véve elsődleges komparátornak a Kérelmező alapeseti elemzésével szemben az atezolizumab monoterápia tekinthető, ha a daganat a PD-L1 markert a TC-k $\geq 50\%$ -a expresszálja. Amennyiben a fenti feltétel nem teljesül, úgy csak kombinációs kezelés alkalmazható. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC, francia HAS, egyesült-államokbeli ICER-REVIEW, német IQWiG és skót SMC publikus weboldalain nem érhető el információ a tiszlelizumab terápiára vonatkozóan. Az angol NICE oldalán közzétett információk alapján a jelen kérelem szempontjából releváns indikációban elindult ugyan az értékelés, de felfüggesztésre került,

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

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiaadmin@nngyk.gov.huWeb: <https://nngyk.gov.hu/>

mivel a vállalat arról tájékoztatta a NICE-t, hogy nem nyújt be bizonyítékokat ehhez az értékeléshez.

9. Konklúzió

A kérelmezett indikációban támogatott terápiák elérhetőek, a kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

A benyújtott elemzés alapján a pembrolizumab + pemetrexed + ciszplatín komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költségmegtakarító. Az atezolizumab monoterápiával szemben a költségminimalizáció teljesüléséhez a Tevimbra termelői árának legalább XXX%-os árcsökkentése lehet szükséges. A Tevimbra társadalombiztosítási támogatásba vétele a Kérelmező becslése alapján megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

Mivel a kérelmezett terápia befogadásával a finanszírozási eljárásrend alapján az atezolizumab monoterápiától vesz el piacot támogatáskiáramlás valószínűsíthető a finanszírozó részére.