

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tevimbra 100 mg koncentrárum oldatos infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes elszámolás szerinti** támogatását kéri a **8/a7** indikációs pontban:

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 készítmény hatóanyaga, az **L01FF09** ATC-kódú **tiszlelizumab** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott új hatóanyag.

A **Tevimbra 100 mg koncentrárum oldatos infúzióhoz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő releváns terápiás javallat:

A Tevimbra monoterápiában alkalmazva lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott korábbi platinaalapú kezelést követően. EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél célzott kezeléseket is kell végezni a tiszlelizumab alkalmazása előtt.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Felnőtt betegek, akiknél lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőrákot (NSCLC) diagnosztizáltak, és akik korábban platinaalapú kezelést kaptak. EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC esetén a tiszlelizumab alkalmazása előtt célzott kezelés szükséges.	Tiszlelizumab monoterápia 1x 200 mg IV háromhetente	docetaxel 75 mg/m ² IV háromhetente	OS PFS ORR DoR
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	A kérelmezett indikációval megegyező	Tiszlelizumab monoterápia 1x 200 mg IV háromhetente	docetaxel 75 mg/m ² IV háromhetente	OS PFS ORR DoR HRQoL Biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	A kérelmezett indikációval megegyező	Tiszlelizumab monoterápia 1x 200 mg IV háromhetente	Elsődleges: pembrolizumab monoterápia 2 vagy 10 mg/kg IV 3 hetente 1x Másodlagos: nivolumab 3 mg/kg IV 2 hetente 1x és atezolizumab 1200	CMA OS, PFS, TTD, DoR

			mg IV 3 hetente 1x monoterápia	
--	--	--	-----------------------------------	--

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 az esetek többségében nem kurábilis csupán palliatív kezelés alkalmazható, amely során a fő cél a minél hosszabb túlélés és az életminőség javítása.

Áttétes NSCLC-ben szenvedő, onkogén driver mutációval nem rendelkező betegek kezelési stratégiájának meghatározása során figyelembe kell venni a daganat szövettani típusát, genetikai profilját, a PD-L1 expresszió mértékét, a beteg általános állapotát (PS), társbetegségeit, valamint a beteg preferenciáit.

ESMO iránlyelve az NSCLC kezeléséről:

A PD-L1 expresszió immunhisztokémiai (IHC) vizsgálata előrehaladott NSCLC esetén rutinszerűen elvégzendő [I, A evidencia].

Másodvonalbeli kezelésként anti-PD-(L)1 monoterápia (nivolumab; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 5, pembrolizumab vagy atezolizumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 5 (kivéve a soha nem dohányzókat) [I, A].) javasolt azoknál az előrehaladott NSCLC-s betegeknél, akik első vonalban **platinabázisú kettős kemoterápiát kaptak**, mivel nem voltak alkalmasak vagy nem értek hozzá immunterápiához. A PD-L1 expressziótól függetlenül alkalmazhatók (pembrolizumab csak PD-L1 $\geq 1\%$, [I, A; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 5].).

NCCN iránlyelv a korábbi kezelésben részesülő nem-laphámsejtes és a laphámsejtes előrehaladott vagy metasztatizált NSCLC szisztémás kezelésére:

Preferált: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab (category I)

Egyéb ajánlott: docetaxel, pemetrexed, gemcitabin, ramucirumab/docetaxel, paklitaxel, fam-trasztuzumab deruxtekán-nxki (HER IHC3+).

Hazai hatályos irányelv nem áll rendelkezésre az NSCLC kezelésére vonatkozóan.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A haza finanszírozási eljárásrend az EGFR-TK mutációval nem rendelkező betegek esetében **másodvonalban** az alábbi kezeléseket javasolja:

Kezelés típusa	Gyógyszer/terápia neve	Megjegyzés / Indikáció
Kemoterápia	Docetaxel	Standard másodvonalbeli kemoterápia
	Pemetrexed	Csak nem-laphámsejtes karcinómában és ha korábban nem kapta
Célzott terápia	Erlotinib	KRAS-vad adenokarcinóma esetén
	Nintedanib + Docetaxel	
Immunterápia	Nintedanib	Adenocarcinoma esetén
	Pembrolizumab	Ha PD-L1 TPS $\geq 50\%$ és korábban nem részesült immunterápiában
	Nivolumab	PD-L1 státusztól függetlenül adható, ha korábban nem kapott immunterápiát

	Atezolizumab	Szintén immunterápia másodvonalban, hasonló indikációval
ALK-mutáció esetén	Alectinib	Crizotinib után adható
	Ceritinib	Crizotinib után adható
	Brigatinib	Crizotinib után adható
	Lorlatinib	Crizotinib és legalább egy másik ALK-TKI után alkalmazható

Tételes elszámolás alá eső hatóanyagok NSCLC indikációban:

- *nintedanib, 8/a6. pont: Docetaxellel kombinációban, felnőtt betegek lokálisan előrehaladott, metasztatikus vagy lokálisan kiújult, szövettanilag adenocarcinoma típusú, nem kissejtes tüdőrákjának (NSCLC) kezelésére javallott az első vonalbeli kemoterápia után.*
- *atezolizumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab 8/a7. pont: Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrend alapján.*
- *crizotinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib 8/a8. pont: Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére, a finanszírozási eljárásrend alapján.*
- *pembrolizumab, 8/a11. pont: Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK) mutációt nem hordozó, nem-kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére, a finanszírozási eljárásrend szerint.*

Nem kissejtes tüdőrák indikációban kiemelt EÜ100 8/u. támogatásban részesülő készítmények: erlotinib (EGFR-TK aktiváló mutáció esetén és igazolt KRAS mutáció megléte nélkül) és a gefitinib (EGFR-TK aktiváló mutáció esetén) hatóanyagú készítmények.

A NEAK intézményi tájékoztatója alapján:

Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdő adenocarcinómában szenvedő, jó általános állapotú (ECOG 0-1), KRAS mutáns, vagy EGFR és ALK pozitivitást nem mutató vagy laphámsejtes felnőtt betegek másodvonalban történő kezelésére, amennyiben a beteg korábban nem kapott immunterápiát szabadon választandó készítmény

- az **atezolizumab** hatóanyagot tartalmazó Tecentriq, és
- a **nivolumab** hatóanyagot tartalmazó Opdivo.

Pembrolizumab hatóanyag tekintetében másodvonalban csak a már megkezdett terápiaák folytathatók, azaz új beteg indítására nincs lehetőség.

Durvalumab hatóanyagot tartalmazó Imfinzi készítmény alkalmazható lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem-kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknek a daganatában a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a PD-L1 (Programmed death-ligand 1)-expressziót mutatnak, és akiknek a betegsége a platina-alapú kemoirradiáció után nem progresszív.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében az elsődleges komparátor terápia a pembrolizumab monoterápia (2 vagy 10 mg/kg), másodlagos komparátor a nivolumab és az atezolizumab monoterápia kezelések.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, figyelembevételével megfelelő, azonban a hazai finanszírozási rendet és finanszírozói megkötéseket nem veszi figyelembe.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A releváns komparátorokkal szemben direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A Kérelmező egy nem publikált indirekt összehasonlítást nyújtott be a relatív hatásosság

Rendelkezésünkre áll egy direkt összehasonlító klinikai vizsgálat (**RATIONALE-303, (NCT03358875)**), amely során a tiszlelizumab hatásosságát és biztonságát hasonlítják össze a docetaxel kezeléssel szemben 2L előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC betegpopulációban.

2. táblázat: A RATIONALE-303 klinikai vizsgálat főbb végpontokban elért eredményei.

Végpont	Populáció	Tiszlelizumab	Docetaxel	HR / p-érték
mOS	ITT	16,9 hó (15,2–19,1)	11,9 hó (9,6–13,5)	HR=0,66 (0,56–0,79), p<0,0001
	PD-L1 ≥ 25%	19,3 hó (16,5–22,6)	11,5 hó (8,2–13,5)	HR=0,53 (0,40–0,70), p<0,0001
	PD-L1 < 25%	15,2 hó (13,2–17,6)	12,3 hó (9,3–14,3)	HR=0,77 (0,62–0,96), p<0,0001
OS arány 12 hónap	ITT	62,1%	49,7%	–
	PD-L1 ≥ 25%	67,4%	47,8%	–
	PD-L1 < 25%	58,3%	51,1%	–
OS arány 24 hónap	ITT	36,8%	23,7%	–
	PD-L1 ≥ 25%	42,3%	22,3%	–
	PD-L1 < 25%	32,8%	24,7%	–
mPFS	ITT	4,2 hó (3,9–5,5)	2,6 hó (2,2–3,8)	HR=0,63 (0,53–0,75), p<0,0001
mPFS	PD-L1 ≥ 25%	–	–	HR=0,37 (0,28–0,49), p<0,0001

Forrás: TéF saját szerkesztés.

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 elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok egy indirekt összehasonlításból származó hálózatos metaanalízisen (NMA) alapulnak, amely a tiszlelizumab másod- és harmadvonalbeli (2L/3L) nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésében való hatásosságát és biztonságosságát vetette össze más PD-(L)1-gátló terápiákkal..

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 terápia alapesetben a pembrolizumab, illetve a nivolumab 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-303 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 dózírozásokat 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-303 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 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/a7. 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.

A Kérelmező szenárióelemzésében az EGFR/ALK-mutációval nem rendelkező felnőtt betegek populációjában, 4 évre publikus, nagykereskedelmi áron összesen XXX Ft bruttó támogatás-kiáramlás várható. A Tevimbra piaci felfutását és a további gyógyszerkészítmények piaci megoszlásának átrendeződését is figyelembe véve a nettó támogatás-kiáramlás a támogató döntést követő 1-4. évben összesen XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

Hazai szakmai irányelv nincs érvényben.

A komparátorokhoz viszonyított relatív hatásossági adatok nem publikált indirekt összehasonlításból származnak, az elemzés eredményei szerint szignifikáns különbség nem tapasztalható, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok bizonytalanságot hordoznak a vizsgálat elrendezéséből adódó torzítási kockázat miatt (a pivotális vizsgálat nyílt elrendezésű, kemoterápiás-kontrollt alkalmazó study).

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak, az elemzés komparátoraival szemben az OS végpontban szignifikáns különbség nem tapasztalható, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

A PH érték bizonytalansága miatt a PFS eredmények körültekintően kezelendők. Az NMA-ban is leírásra kerül, hogy a választott módszer nem alkalmas a PFS végpontban a relatív hatás megállapítására a komparátorokkal szemben, mivel a PH feltételezés nem teljesülését azonosították.

A Kérelmező komparátor-választása során a hazai finanszírozási rendet és finanszírozói megkötéseket nem veszi figyelembe.

7.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a NEAK intézményi tájékoztatója alapján lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdő adenocarcinomában szenvedő, jó általános állapotú (ECOG 0-1), KRAS mutáns, vagy EGFR és ALK pozitivitást nem mutató vagy laphámsejtes felnőtt betegek másodvonalban történő kezelésére, amennyiben a beteg korábban nem kapott immunterápiát szabadon választandó készítmény az atezolizumab és a nivolumab. Pembrolizumab másodvonalban csak a már megkezdett terápiák folytathatók. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az **német IQWiG** 2025.03.26.-án frissített legújabb információja alapján a készítmény technológia-értékelése folyamatban van.

Az **angol NICE** 2025.01.21.-én publikált állásfoglalása alapján a készítmény technológia-értékelése folyamatban van.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a tiszlelizumab terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* nem igazolható a kérelem szempontjából releváns komparátor terápiákhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt alacsony evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

A benyújtott elemzés alapján a pembrolizumab komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költségmegtakarító. Az atezolizumab terápiával szemben a költségminimalizáció teljesüléséhez a Tevimbra termelői árának legalább XXX%-os, a nivolumab terápiával szembeni költségminimalizáció teljesüléséhez pedig 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 és a nivolumab monoterápiától vesz el piacot támogatáskiáramlás valószínűsíthető a finanszírozó részére.