

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Tecentriq 1875 mg oldatos injekció, lx 15 ml injekciós üvegben készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes elszámolás szerinti támogatását kéri a következő, már támogatott 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 (májsebészti véleménnyel kiegészített) dokumentált döntése alapján, progresszióig. Kizáró tényező az aktív autoimmun betegség, nem megfelelően kezelt, vérzési rizikóval járó nyelőcső/gyomor varicositas, egyidejű HCV és HBV pozitivitás, napi NSAID szedés.”

A készítmény hatóanyaga, az L01FF05 ATC-kódú atezolizumab, mely jelenleg támogatott tételes támogatási kategóriában a fenti indikációkban.

A szubkután beviteli módú Tecentriq 1875 mg oldatos injekció, lx 15 ml injekciós üvegben készítmény befogadási kérelme az intravénás beviteli módú atezolizumab már támogatott indikációira irányul.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Atezolizumab kezelésben részesülő vagy részesíteni tervezett onkológiai betegek: 1. NSCLC másod/harmadvonal: Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdő adenocarcinomában szenvedő, jó általános állapotú (ECOG 0-1), KRAS	1. Atezolizumab sc. 1875 mg 3 hetente monoterápia	1. iv. atezolizumab monoterápia (atezolizumab iv. 1200 mg 3hetente vagy atezolizumab iv. 840mg 2 hetente vagy	OS, PFS, biztonságosság, életminőség

2024. április 24.

Regisztrációs szám: TEF/49/24

1. oldal

	mutáns, vagy EGFR és ALK pozitivitást nem mutató, másod- vagy harmadvonalban kezelendő felnőtt betegek, akik korábban nem részesültek immunterápiában		atezolizumab iv. 1680 mg 4hetente)	
	2. NSCLC elsővonál: metasztatikus, nem-laphámsejtes, NSCLC-ben szenvedő, elsővonálban kezelendő felnőtt betegek	2. sc. atezolizumab 1875 mg 3hetente + indukciós fázisban négy vagy hat ciklus bevacizumab, paklitaxel, karboplatin háromhetente. Bevacizumab 3 hetente	2. iv.atezolizumab bevacizumabbal, paclitaxellel és carboplatinval kombinációban	
	3. Emlőkarcinoma: lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus tripla-negatív emlőkarcinómában (TNBC) szenvedő olyan felnőtt betegek, akiknél a tumor PD-L1 expressziója $\geq 1\%$ és akik nem kaptak kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére	3 sc. atezolizumab 1875 mg 3hetente +100 mg/m² nab-paklitaxel az 1., 8. és 15. napon minden 28 napos ciklusban	3. iv.atezolizumab + 100 mg/m² nab-paklitaxel az 1., 8. és 15. napon minden 28 napos ciklusban.	
	4. Hepatocellularis carcinoma: Intermedier vagy előrehaladott, barcelónai klasszifikáció szerinti (Barcelona Clinic Cancer Staging Classification–BCLC) B, C stádiumú, szövettanilag igazolt hepatocellularis	4 sc.atezolizumab + 15 mg/ttkg bevacizumab 3hetente	4. iv. atezolizumab +15 mg/ttkg bevacizumab 3 hetente.	

	karcinómában szenvedő, jó májfunkciójú (Child Pugh A osztály) és jó általános állapotú (ECOG 0-1) betegek, akiknél az előzetes lokoregionális terápia nem hoz megfelelő eredményt, vagy a lokoregionális terápiára nem alkalmasak			
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek, akik még nem részesültek daganatellenes immunterápiában és akik korábban platinatartalmú kemoterápiás kezelésben részesültek	1875 mg sc. atezolizumab	1200 mg iv atezolizumab	Non-inferioritás a következő végpontokban: farmakokinetikai változók ((C _{trough} , AUC _{d0-21}),), OS, PFS, biztonságosság, életminőség
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Atezolizumab kezelésben részesülő vagy részesíteni tervezett onkológiai betegek	sc atezolizumab alkalmazási előírás szerinti adagolása	iv.atezolizumab alkalmazási előírás szerinti adagolás	non-inferioritás farmakokinetikai és hatásossági, biztonságossági végpontokban

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

NSCLC: Az ESMO irányelve a magas PD-L1 expressziójú (>50%) esetekben I,A fokozattal ajánlja a pembrolizumab kezelést (ESMO MCBS: 5), az atezolizumab monoterápiát (ESMO MCBS: 5), és a cemiplimab kezelést (ESMO MCBS: 4). Amennyiben a tumort infiltráló immunsejteken is mérhető a PD-L1 expresszió, 10% feletti értéktől adható az atezolizumab kezelés. Nem-laphámsejtes IV.stádiumú NSCLC kezelésében alacsonyabb PD-L1 expresszió esetén vagy PD-L1 expressziótól függetlenül adható az atezolizumab+bevacizumab+karboplatin+paclitaxel vagy az atezolizumab+nab-paclitaxel+karboplatin terápia. Kemoterápiát követő progresszióban laphámsejtes és nem-laphámsejtes szövettan esetén is ajánlott kezelések közt szerepel a nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab monoterápia.

Emlőkarcinóma: Az UpToDate szakértői portál tripla-negatív emlőrák kezeléséről szóló összefoglalója kitér az atezolizumab-kezeléssel kapcsolatban felmerült kérdésre. Atezolizumab+nab-paclitaxel korábban gyorsított jóváhagyást kapott az FDA-tól az előrehaladott TNBC kezelésére a PD-L1 > 1% expresszáló esetekben, de ezt a jóváhagyás később visszavonásra került, mivel az IMpassion131 vizsgálatban a PFS nem javult. Az ESMO ajánlása a tripla-negatív emlőrák kezelésére az atezolizumab+nab-paclitaxel kombinációt és a pembrolizumab-kezelést is IIA ajánlással nevesíti PD-L1 pozitivitás esetén.

Hepatocellularis karcinóma: Az UpToDate szakértői portál alapján az előrehaladott, nem reszekálható HCC kezelésére szisztémás terápia a lokoregionális terápiára nem alkalmas, de jó általános állapotú és megfelelő májfunkciójú esetben jön szóba. Amennyiben elérhetőek, a klinikai vizsgálatok előnyben részesítendőek. A terápiás alternatívák közé tartozik Child-Pugh A osztály esetén kezdő szisztémás kezelésként az atezolizumab + bevacizumab (Grade 2C). A bevacizumab-kezelésre nem alkalmas esetben tremelimumab + durvalumab jön szóba, amennyiben ezek sem alkalmazhatóak vagy nem elérhetőek, a szorafenibnél preferáltabb a lenvatinib. A nivolumab Child-Pugh A vagy B osztályú betegségben szenvedő betegeknek adható. A kevésbé fit betegeknek < Child-Pugh B7 esetén a szorafenib vagy nivolumab monoterápia ajánlott inkább, mint a citotoxikus kemoterápia (Grade 2C).

Az ESMO 2021-ben frissített ajánlás (eUpdate) alapján a BCLC „C” stádium, Child-Pugh A osztály, megtartott májfunkció 0-2 ECOG státusz esetén ajánlott az atezolizumab+bevacizumab (first-line) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5], terápiás opció még a szorafenib (first-line) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] és a lenvatinib (first-line) [I, A].

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A magas PD-L1 expresszióval bíró ($TC \geq 50\%$), metasztatikus nem-kissejtes tüdőrák első vonalas kezelésére az atezolizumab monoterápia és a pembrolizumab monoterápia támogatott. A PD-L1 expressziótól függetlenül, EGFR-negatív és ALK-negatív típus esetén első vonalban az atezolizumab-alapú kombinációs kezelések mellett támogatottan elérhető a pembrolizumab +kemoterápia, a nivolumab+ipilimumab+platina alapú kemoterápia, platina+pemetrexed, platina-alapú kemoterápia, bevacizumab+kemoterápia.

A metasztatikus NSCLC másod- vagy harmadvonalbeli kezelésére elérhető többek közt a nivolumab monoterápia, a pembrolizumab és az atezolizumab is.

Előrehaladott vagy metasztatikus, tripla-negatív emlőkarcinóma kezelésére tételes elszámolás szerinti támogatással az intravénás atezolizumab+nab-paklitaxel, pembrolizumab + kemoterápia, valamint HBCS szerint finanszírozott kemoterápiás rezsimek érhetőek el.

Hepatocellularis karcinómában elsővonalbeli szisztémás kezelésként tételes elszámolás szerinti támogatással az intravénás atezolizumab+bevacizumab, valamint kiemelt, indikációhoz kötött támogatással a szorafenib-kezelés érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elemzésében az intravénás atezolizumab kezelés 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 IMscin001 (NCT03735121) randomizált Ib/III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, non-inferioritás vizsgálatban vetették össze a szubkután és az intravénás beviteli módú atezolizumab kezelés farmakokinetikai jellemzőit, valamint hatásosságát és

biztonságosságát olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával, akik még nem részesültek daganatellenes immunterápiában és akik korábban platinatartalmú kemoterápiás kezelésben részesültek.

A bevont betegeket randomizálták 2:1 arányban az alábbi karok egyikére: atezolizumab SC (1875 mg 3 hetente) vagy IV (1200 mg 3 hetente). A co-primary végpontok az 1. ciklusban megfigyelt minimális szérumkoncentráció (C_{trough}) és a modell által előre jelzett görbe alatti terület a 0. naptól 21. napig ($AUC_{0-21\ d}$). A másodlagos végpontok az egyensúlyi expozíció, a hatásosság, a biztonságosság és az immunogenitás.

Az atezolizumab további jóváhagyott indikációira vonatkozóan az intravénás atezolizumab historikus értékeivel történt az összehasonlítás.

Eredmények: A vizsgálat co-primary végpontjaiban igazolódott a non-inferioritás.

Progressziómentes túlélés [kockázati arány 1,08 (95% CI 0,82-1,41)], objektív válaszarány (SC: 12% versus IV: 10%), és az anti-atezolizumab antitestek előfordulási gyakorisága (SC: 19,5% versus IV: 13,9%) hasonló volt a karok között. Nem azonosítottak új biztonságossági aggályt.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés az IMscin001 vizsgálatban igazolt non-inferioritáson alapul.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a szubkután atezolizumab terápia alapesetben intravénás atezolizumabbal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, IMscin001 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a szubkután atezolizumabot és az intravénás atezolizumabot összevető IMscin001 vizsgálatból, 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 definíciószerűen azonos egészségnyereséget és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az intravénás atezolizumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 1 éves időtávon.

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 szubkután atezolizumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 455, 877, 899 és 915 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a szubkután atezolizumab listaáron számított kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A komparátor intravénás atezolizumab listaáron számított kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára 1 679 395 Ft.

6.3. Költségvetési hatás

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

6.4. Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásosságot jellemző adatok non-inferioritás igazolására tervezett vizsgálatból származnak, így a klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható.

A non-inferioritás vizsgálatot NSCLC betegek bevonásával végezték, más indikációban nem.

Az elérhető irányelvi ajánlások az atezolizumab hatóanyag terápiás helyét mutatják, a szubkután beviteli módú készítményre vonatkozóan nem tartalmaznak ajánlást.

6.5. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező megpróbálja számszerűsíteni a szubkután beadásból származó időnyereséget annak ellenére, hogy egy kivétellel minden indikációban csak intravénás kemoterápiával kombinációban adható az atezolizumab. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az idő egy nem számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

7. Nemzetközi kitékintés

A nemzetközi HTA állásfoglalásokra irányuló célzott irodalomkeresés során a szubkután beviteli módú atezolizumab készítményre vonatkozó értékelést nem azonosított a TéF, azonban a NICE publikus weboldalán az alábbi információ található a 2023. júniusban megszüntetett eljárásról: „Discontinued. Decision makers have concluded that this technology will not progress as a potential technology appraisal or a highly specialised technology. This decision follows consideration of the product against the eligibility and selection criteria for technology appraisal and highly specialised technologies. Section 6.2.1 of the Topic Selection Manual states that: Medicines that meet the eligibility criteria will be selected, except when there is a clear rationale not to do so. For example, when: changes to the dose, formulation or administration will not significantly affect the clinical and cost effectiveness of the medicine.”

8. Konklúzió

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

A Kérelmező által leírt, szubkután adagoláson alapuló többletelőny abban az indikációban érvényesül, amelyben az atezolizumab-kezelést monoterápiaként alkalmazzák. A kombinációs kezelést igénylő indikációkban – tekintettel a kombináció összetevőinek intravénás adagolására, - kevésbé érvényesül az atezolizumab sc adagolási módjából származtatható előny.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a szubkután atezolizumab alkalmazásával többletköltség és azonos egészségnyereség számszerűsített az intravénás atezolizumab komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az intravénás atezolizumab komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább 26,52%-os árcsökkentés lehet szükséges a szubkután atezolizumab költséghatékonyának igazolásához. A szubkután atezolizumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.