

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 indikációban:

Kérelmezett indikáció: A Tevimbra platinaalapú kemoterápiával kombinálva olyan nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a tumor a PD-L1-et TAP pontszám $\geq 5\%$ értékkel expresszálja.

Kérelmezett indikációs pont:

8/d6. Nem reszekálható, előrehaladott, kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes nyelöcsőrák elsővonalbeli kezelésére felnőtteknél, vagy korábbi fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápia után, kemoterápia rezisztencia esetén, jó általános állapotú (ECOG: 0 és 1) felnőttek részére, aktív központi idegrendszeri áttét, autoimmun betegség és immunszuppresszív kezelés hiánya esetén, akiknél definitív lokális terápia nem jön szóba.

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

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

„Laphámsejtes nyelöcső-carcinoma (oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

-A Tevimbra platinaalapú kemoterápiával kombinálva olyan nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a tumor a PD-L1-et TAP pontszám $\geq 5\%$ értékkel expresszálja.

-A Tevimbra monoterápiában alkalmazva nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott korábbi platinaalapú kemoterápiát követően.”

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 reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő felnőtt betegek, akiknél a tumor a PD-L1-et TAP pontszám $\geq 5\%$ értékkel expresszálja és akik előzetesen nem részesültek kezelésben.	tislelizumab + kemoterápia	nivolumab + platina + fluoropirimidin platina + fluoropirimidin	OS, PFS, életminőség, biztonságosság

Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Olyan nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő felnőtt betegek, akik előzetes kezelésben nem részesültek	tislelizumab + kemoterápia	placebo + kemoterápia indirekt összehasonlítás: nivolumab + kemoterápia, pembrolizumab + kemoterápia	PFS, OS, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	RATONALE-306 klinikai vizsgálat PD-L1 TAP $\geq 10\%$ alcsoportja	tislelizumab 200 mg IV 3 hetente 1x + kemoterápia: <ul style="list-style-type: none"> • ciszplatin + 5-fluorouracil • oxaliplatin + 5-fluorouracil • ciszplatin + kapecitabin • oxaliplatin + kapecitabin 	nivolumab 360 mg háromhetente vagy 240 mg kéthetente; legfeljebb 24 hónapon keresztül + kemoterápia: <ul style="list-style-type: none"> • ciszplatin + 5-fluorouracil • oxaliplatin + 5-fluorouracil • ciszplatin + kapecitabin • oxaliplatin + kapecitabin 	PFS, OS, TTD

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 legfrissebb nemzetközi szakmai irányelvek és az UpToDate szakértői portál alapján a lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis vagy metasztatizáló, nyelvőcső laphámrák esetén elsővonalbeli kezelés a kemoterápia, amely PD-L1 expresszió függvényében kiegészítendő immunterápiával (pembrolizumabbal vagy nivolumabbal vagy tislelizumabbal). Továbbá nivolumab-ipilimumab kombináció is alkalmazható.

-CPS ≥ 10 esetén az UpToDate szakértői a nivolumab vagy pembrolizumab vagy tislelizumab plus kemoterápia rezsimeket ajánlják.

-CPS 1-10 közti érték esetén a nivolumab vagy tislelizumab plus kemoterápia inkább ajánlott, mint a pembrolizumab + kemoterápia (Grade 2C).

Hazai szakmai irányelv nem áll rendelkezésre.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kemoterápiával kombinációban, első vonalas kezelésként alkalmazott nivolumab 2024.01.01 óta tételesen támogatott (8/d6) kérelem szempontjából releváns indikációkban.

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab egyedi méltányosság keretében érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a nivolumab + kemoterápia, illetve a pembrolizumab + kemoterápia kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek figyelembevételével megfelelő. Ugyanakkor a pembrolizumab befogadása a releváns indikációban jelenleg folyamatban van.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Direkt összehasonlító vizsgálatban immun-kemoterápia kombinációkkal szemben nem értékelték a kérelmezett technológia hatásosságát és biztonságosságát.

A rendelkezésre álló nem-publikált indirekt összehasonlításban a teljes túlélés végpontban nem volt szignifikáns különbség a nivolumab+kemoterápia és a pembrolizumab+kemoterápia komparátorokkal szemben.

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 elemzésben a RATIONALE-306 klinikai vizsgálat és egy nem publikált indirekt összehasonlítás adatai kerültek felhasználásra.

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 + kemoterápia alapesetben a nivolumab + kemoterápia, illetve a pembrolizumab + kemoterápia kezelésekkkel került összevetésre. A kemoterápia ciszplatin + 5-fluorouracil, oxaliplatin + 5-fluorouracil, ciszplatin + kapecitabin és oxaliplatin + kapecitabin terápiákból áll. A 3 karon ezek azonos arányban kerülnek alkalmazásra. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata, mely kizárólag a direkt gyógyszerköltségek összevetésére fókuszál. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 1 éves időtávval számol. A betegkör átlagéletkora 62,97 év.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő RATIONALE-306 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a PD-L1 TAP $\geq 10\%$ betegek alcsoportjára.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a RATIONALE-306 klinikai vizsgálat adatainak felhasználásával készült, a tiszlelizumab + kemoterápia, nivolumab + kemoterápia, pembrolizumab + kemoterápia és nivolumab + ipilimumab kezeléseket összevető nem publikált hálózatos metaanalízisből, a hasznossági adatok az előbbi NMA-ból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok szakértői becslésből származnak. A további gyógyszeres kezelés költsége hazai, finanszírozói adatforrásokból és nemzetközi árak felhasználásából származik. A gazdasági elemzésben klinikai többletelőny nem került elszámolásra, az NMA eredményei alapján azonos hatásosságot és biztonságosságot feltételeztek a komparátor készítményekkel szemben.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a pembrolizumab nem támogatott ebben az indikációban.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja figyelmet, hogy a kemoterápiák költségeinek meghatározásakor a Kérelmező külön számolt az egyes hatóanyagok árával, azonban nem minden feltüntetett hatóanyag szerepel a PUPHA-ban. Ezekben az esetekben nemzetközi árak kerültek felhasználásra, melyeket nem tartunk elfogadhatónak a hazai árak helyett, ugyanis a kemoterápiás kezelések finanszírozása HBCS alapon történik, emiatt a megfelelő kemoterápiás protokollokhoz tartozó HBCS súlyszám alapján történő költségmeghatározás jobban tükrözi a hazai finanszírozási gyakorlatot.

A Technológia-értékelő Főosztály továbbá kiemeli, hogy kizárólag oxaliplatin és 5-fluorouracil hatóanyagokat tartalmazó kemoterápiás protokoll nem található a 11/2012. (II. 28.) NEFMI rendeletben.

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-306 klinikai vizsgálatból származó OS és PFS görbéket használták fel minden karon a költségek számításához. A bemutatott terápiás költségek alapján a kérelmezett terápia költségmegtakarító a már támogatott nivolumab + kemoterápia komparátorral szemben, a költségminimalizáció feltételei teljesülnek.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a RATIONALE-306 klinikai vizsgálatban résztvevő betegek 75%-a az ázsiai rasszba tartozik.

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 + kemoterápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 21, 42, 63 és 84 főre tehető. Ez 10%, 20%, 30% és 40%-os várható piaci részesedést jelent.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Tevimbra listaáron számított kiszárazásonkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, éves terápiás költsége XXX Ft. A RATIONALE-306 klinikai vizsgálatban felvett medián kezeléson töltött idő (38 hét) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben a Tevimbra + kemoterápia esetén a PD-L1 TAP \geq 10% alcsoportban XXX Ft. A komparátor Opdivo + kemoterápia kezelés várható költsége az első évben XXX Ft, a Keytruda + kemoterápia várható költsége az első évben XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Tevimbra + kemoterápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A nivolumab + kemoterápia és pembrolizumab + komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

-A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak, az elemzés komparátoraival szemben a teljes túlélés végponton szignifikáns különbség nem tapasztalható, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

-A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatban – amelyben a kemoterápia-kontrollal szemben értékelték a tiszlelizumab hatásosságát és biztonságosságát -, a vizsgált teljes populációnak csak 25%-a tartozott nem-ázsiai rasszba. A vizsgálaton belül, a jelen kérelmezett indikációnak megfeleltethető alcsoportban (tumor $\geq 5\%$ -os TAP pontszám), betegek 78,2%-a ázsiai volt.

-Populációs eltérés figyelhető meg a kérelmezett indikáció (PD-L1 TAP $\geq 5\%$) vs. egészség-gazdaságtani elemzés (PD-L1 TAP $\geq 10\%$) populációja közt.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a kemoterápiák költségeinek meghatározásakor a Kérelmező külön számolt az egyes hatóanyagok árával, azonban nem minden feltüntetett hatóanyag szerepel a PUPHA-ban. Ezekben az esetekben nemzetközi árak kerültek felhasználásra, melyeket nem tartunk elfogadhatónak a hazai árak helyett, ugyanis a kemoterápiás kezelések finanszírozása HBCS alapon történik, emiatt a megfelelő kemoterápiás protokollokhoz tartozó HBCS súlyszám alapján történő költségmeghatározás jobban tükrözi a hazai finanszírozási gyakorlatot. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a kemoterápiák költsége egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a RATIONALE-306 klinikai vizsgálatban résztvevő betegek 75%-a az ázsiai rasszba tartozik. Emiatt a klinikai vizsgálat eredményeinek, és az azokon alapuló modellnek a magyar populációval való megfeleltethetősége bizonytalan, mely befolyásolhatja az eredményeket. Az egészség-gazdaságtani elemzés populációja egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a kemoterápiák alkalmazási aránya nem validálható. A klinikai vizsgálatban ciszplatinnal vagy oxaliplatinnal kombinációban 5-fluorouracilt vagy paklitaxelt alkalmaztak, ezzel szemben a paklitaxel helyett kapecitabin került modellezésre. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a kemoterápiák típusa és megoszlása egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A TÉF által követett HTA irodák honlapjai közül a releváns indikációban a tiszlelizumabra vonatkozó értékelés az IQWIG weboldalán érhető el (added benefit not proven). A NICE weboldalán található információ szerint folyamatban van az értékelés (cost-comparison standard).

9. Konklúzió

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, a rendelkezésre álló alacsony evidenciaszintű bizonyíték alapján hatásossága összevethető a választott komparátorokéval. Választékbővítő szerepe lehet befogadás esetén.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a tisztelizumab + kemoterápia alkalmazásával költségmegtakarítás és azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített a nivolumab + kemoterápia és pembrolizumab + kemoterápia komparátorokkal szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a nivolumab + kemoterápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Tevimbra társadalombiztosítási támogatásba vétele megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

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