

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, létesítésre javasolt indikációban:

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

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

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

„Laphámsejtes nyelőcső-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	Nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő, előzetesen platinaalapú kemoterápiával kezelt felnőtt betegek.	tiszlelizumab 200 mg iv. infúzióban, 3 hetente egyszer	nivolumab monoterápia kemoterápia (docetaxel, paclitaxel, irinotecan)	PFS, OS, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő, előzetesen platinaalapú kemoterápiával kezelt felnőtt betegek.	tiszlelizumab	kemoterápia (docetaxel, paclitaxel, irinotecan) indirekt összehasonlítás: nivolumab monoterápia	PFS, OS, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani	RATONALE-302 klinikai vizsgálat ITT populációja	tiszlelizumab 200 mg IV 3 hetente 1x	<u>elsődleges:</u> nivolumab	PFS, OS, TTD

elemzésben szereplő			360 mg háromhetente vagy 240 mg kéthetente <u>másodlagos:</u> docetaxel paclitaxel irinotecan	
---------------------	--	--	---	--

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi (ESMO, NCCN) irányelvek alapján az előrehaladott/ metasztatikus nyelcső laphámrák másod-/ többedvonalbeli kezelése függ az előző vonalban alkalmazott terápiától és a beteg általános állapotától (performansz státuszától). A megjelölt indikációban ajánlott terápiás alternatívák közé tartoznak a PD-1/ PD-L1 gátló immunterápiák (nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab) és kemoterápiák (docetaxel, paclitaxel, irinotecan, fluorouracil és irinotecan).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A nemzetközi irányelvekben javasolt kezelések közül Magyarországon támogatottan elérhető kezelések a különböző kemoterápiás protokollok (egyes komponensek esetén indikáción túli alkalmazással) és az immunterápiák közül a nivolumab.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező egészség-gazdaságtani elemzésében a nivolumab-kezelés az elsődleges komparátor terápia. Másodlagos komparátorként szerepelnek a docetaxel, paclitaxel és irinotecan terápiák.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre a nivolumab-kezeléssel szembeni relatív hatásosság értékelésére. A Kérelmező ITC riportot nyújtott be, amelyben szisztematikus szakirodalmi áttekintést (SLR) végeztek a másodvonalbeli OSCC-kezelésre vonatkozó releváns tanulmányokra. STC (simulated treatment comparison) módszertanú összehasonlítások kerültek elvégzésre, amelyek alapján figyelembevételre kerültek a tanulmányok esetében meglévő, az eredményeket befolyásoló tényezők, illetve azokra vonatkozóan kiigazítások kerültek elvégzésre.

A teljes túlélés végpontban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a tislelizumab és a vizsgált komparátor kezelések között sem a kiigazítatlan (naiv), sem az STC-ket alkalmazó populációs kiigazítás után (korrigált). Az eredmények számszerűen a tislelizumab esetében voltak kedvezőbbek a nivolumabbal és a pembrolizumabbal szembeni összevetésben.

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-302 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 alapesetben egy költségminimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a tiszlelizumab alapesetben a nivolumab kezeléssel került összevetésre. 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 53 hetes időtávval számol. A betegkör átlagéletkora 61,80 év.

A Kérelmező ezen kívül scenárióelemzés keretében docetaxel, paclitaxel és irinotecan hatóanyagokkal szemben is elvégezte az elemzést, azonban beadványában csak a költségkülönbségeket mutatta be.

A gazdasági elemzést a RATIONALE-302 klinikai vizsgálat és egy nem publikált indirekt összehasonlítás alapján készítették el, mely többek között a RATIONALE-302 és az ATTRACTION 3 klinikai vizsgálatok adatain alapul.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a RATIONALE-302 klinikai vizsgálat adatainak felhasználásával, és a tiszlelizumab, nivolumab, pembrolizumab, camrelizumab és sintilimab kezeléseket összevető nem publikált indirekt összehasonlításból, a hasznossági adatok az előbbi ITC-ből 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 ITC eredményei alapján azonos hatásosságot és biztonságosságot feltételeztek a komparátor nivolumab terápiával szemben.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja figyelmet, hogy a RATIONALE-302 klinikai vizsgálatban a kemoterápiás kezelést kapó betegek 33%-a docetaxel, 21%-a paclitaxel és 46%-a irinotecán terápiában részesült. A scenárióelemzés során a Kérelmező külön hasonlította össze a tiszlelizumabot az egyes kemoterápiákkal, azonban a RATIONALE-302 klinikai vizsgálatból származó adatokat használta fel mindhárom esetben. Emiatt azonos QALY nyereséget számszerűsített mindhárom kemoterápia esetén. A rendelkezésre álló adatok alapján a TéF csak olyan elemzést tart elfogadhatónak, melyben a komparátor karon a kemoterápiás kosár található, melyben a docetaxel, paclitaxel és irinotecán kezelések aránya megfelel a klinikai vizsgálatban alkalmazottal.

A Technológia-értékelő Főosztály továbbá kiemeli, 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.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az alapeseti elemzés során az egy betegre jutó, publikus bruttó nagykereskedelmi áron vett éves terápiás költségeket hasonlították össze. A RATIONALE-302 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 komparátorral szemben, a költségminimalizáció feltételei teljesülnek.

A tiszlelizumab nem volt költséghatékony a docetaxel, paclitaxel és irinotecán kezelésekkel szemben bemutatott szenárióelemzések egyikében sem.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a RATIONALE-302 klinikai vizsgálatban résztvevő betegek 79%-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 esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 6, 12, 18 és 24 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 kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, éves terápiás költsége XXX Ft. A RATIONALE-302 klinikai vizsgálatban felvett átlagos kezelésen töltött idő (16,5 hét) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben a Tevimbra esetén XXX Ft. A komparátor Opdivo kezelés várható költsége az első évben XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

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

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

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

A tiszlelizumab kemoterápiával szembeni hatásossági adatai a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló laphámsejtes OSCC másod-/többedvonalbeli kezelésére a nyílt elrendezésű RATIONALE-302 (NCT03430843) vizsgálaton alapul, amely vizsgálat populációjának 78.9%-át ázsiai, 21,1%-át nem-ázsiai beteg alkotta.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a scenárióelemzés során a Kérelmező külön hasonlította össze a tiszlelizumabot az egyes kemoterápiákkal, azonban a RATIONALE-302 klinikai vizsgálatból származó adatokat használta fel mindhárom esetben, (melyben a kemoterápiás kezelést kapó betegek 33%-a docetaxel, 21%-a paclitaxel és 46%-a irinotecán terápiában részesült). Emiatt azonos QALY nyereséget számszerűsített mindhárom kemoterápia esetén. A rendelkezésre álló adatok alapján a Téf csak olyan elemzést tart elfogadhatónak, melyben a komparátor karon a kemoterápiás kosár található, melyben a docetaxel, paclitaxel és irinotecán kezelések aránya megfelel a klinikai vizsgálatban alkalmazottal. Az egészség-gazdaságtani elemzéshez felhasznált hatásossági adatok és komparátorok kezelések nem számszerűsíthető, az egészségnyereséget és az inkrementális költségeket is befolyásoló bizonytalansági tényezők, melyek jelentősek.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további 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-302 klinikai vizsgálatban résztvevő betegek 79%-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.

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).

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének Téf által javasolt besorolása szerint a tiszlelizumab terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* nem igazolható a nivolumab terápia komparátorhoz 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 terápiának választékbővítő szerepe lehet.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a tiszlelizumab alkalmazásával költségmegtakarítás és azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített a nivolumab komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A tiszlelizumab nem volt költséghatékony a docetaxel, paclitaxel és irinotecán kezelésekkel szemben bemutatott scenárióelemzések egyikében sem. A Technológia-értékelő Főosztály véleménye szerint a



benyújtott elemzés csak korlátozottan alkalmas döntéselőkészítési célra történő felhasználásra. A Tevimbra társadalombiztosítási támogatásba vétele megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékok felhasználásával.