

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tecentriq 1200 mg koncentrátrum oldatos infúzióhoz, 1x20 ml készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, **új létesítésre javasolt indikációs ponton**:

Az atezolizumab bevacizumabbal kombinációban előrehaladott vagy nem reszekábilis hepatocellularis carcinómában (HCC) szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban szisztémás kezelésben nem részesültek.

A készítmény hatóanyaga, az L01XC32 ATC-kódú atezolizumab, mely jelenleg tételesen támogatott a 8/a7. indikációs ponton (lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák/NSCLC másod- és harmadvonalas kezelése).

A Tecentriq kérelme elbírálás alatt áll metasztatikus tripla-negatív emlőrák (AT011/543/2020), nem kissejtes tüdőrák adjuváns (AT011/415/2022) és első szisztémás kezelése (AT011/213/2023), kissejtes tüdőrák (AT011/215/2023) indikációkban.

A Tecentriq 1200 mg koncentrátrum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A Tecentriq bevacizumabbal kombinációban előrehaladott vagy nem reszekábilis HCC-ben szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban szisztémás kezelésben nem részesültek.

A Tecentriq adható még az alábbi indikációkban is: előrehaladott/metasztatikus uroteliális karcinóma, NSCLC adjuváns kezelése, metasztatikus NSCLC, kissejtes tüdőkarcinóma (SCLC), metasztatikus tripla-negatív emlőrák.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Irreszekábilis, előrehaladott vagy metasztatikus HCC, első szisztémás terápia	Atezolizumab 840 mg 2 hetente, vagy 1200 mg 3 hetente, vagy 1680 mg 4 hetente + bevacizumab iv. 15mg/kg, minden 21. napon	Elsődleges komparátor: szorafenib 2x 400 mg minden nap a 21 napos ciklusban	OS, PFS, biztonságosság, életminőség

Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Kérelmezett indikációval megegyező (IMbrave150 vizsgálat)	Atezolizumab intravénásan 1200 mg dózisban* + bevacizumab intravénásan 15 mg/kg dózisban, minden 21-napos ciklusban egyszer, progresszióig, vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig	direkt összehasonlítás: IMbrave150 vizsgálat szorafenibbel szemben	OS, PFS, biztonságosság, életminőség
			indirekt összehasonlítás: NMA lenvatinibbel szemben	OS, PFS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	IMbrave150 vizsgálatnak megfeleltethető betegek	Orvosszakmai bizonyítékokkal megegyező	Elsődleges komparátor: szorafenib, másodlagos komparátor: lenvatinib	QALY (OS, PFS, biztonságosság)

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján.

*A TÉF felhívja a figyelmet, hogy a Tecentriq esetében HCC-ben az EMA engedélyte a 2 hetente 840 mg-os és a 4 hetente 1680 mg-os adagolási rendet, azonban ezeket a benyújtott elemzés nem tartalmazta.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A hepatocelluláris karcinóma első vonalas szisztémás kezelésében standard terápiának az ESMO ajánlása alapján a kérelmezett atezolizumab+bevacizumab kombinációs kezelés tekinthető (ESMO I; A, MCBS: 5). Emellett adható még szorafenib (I; A, MCBS: 4) és lenvatinib kezelés is (I; A).

Az NCCN 1.2023-as ajánlása szintén category 1-es ajánlással, preferált kezelésként javasolja az atezolizumab+bevacizumab kombinációs kezelést, alternatívaként a tremelimumab+durvalumab kezelést, egyéb opcióként a szorafenib (category 1), lenvatinib (category 1), durvalumab (category 1) és pembrolizumab (category 2A) kezeléseket. Az atezolizumab+bevacizumab, a szorafenib és a lenvatinib kezeléseket az NCCN csak Child-Pugh A stádiumú betegek számára javasolja. A pembrolizumab nem rendelkezik EMA engedéllyel.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg kiemelt támogatással az EÜ100 41-es pont szerint szorafenib kezelés és HBCS alapon elszámolható kemoterápiák érhetők el.

Egyedi méltányossági alapon lenvatinib, nivolumab és pembrolizumab kezelésben is részesülhetnek a betegek, utóbbi kettő off-label alkalmazás. 2023-as EMA engedéllyel bír a tremelimumab+durvalumab kezelés, melynek még nem érkezett támogatási kérelme.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a szorafenib kezelés a komparátor terápia. Másodlagos komparátorként szerepel az elemzésben a lenvatinib terápia, mely jelenleg nem támogatott.

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. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a beteg állapotában progressziót lassító hatással rendelkezik.

A kérelmezett kombinációs kezelés pivotális vizsgálata az IMbrave150 volt, mely egy fázis III-as, randomizált, multicentrikus, nemzetközi, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos (szorafenib) vizsgálat volt.

A vizsgálatban összesen 501 olyan beteg vett részt. A betegek lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus és/vagy nem reszekábilis HCC-ben szenvedtek, melyre korábban szisztémás kezelést nem kaptak (ECOG 0-1).

A betegeket 2:1 arányban randomizálták,

- vagy 3 hetenként intravénás infúzióban 1200 mg atezolizumabot +15 mg/ttkg bevacizumabot kaptak (n=336),
- vagy 400 mg szorafenibet szájon át napi kétszer (n=165).

A betegeket mindkét vizsgálati karon a klinikai előny elvesztéséig (progresszió RECIST 1.1 szerint) vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig kezelték.

Az elsődleges hatásossági végpontok a teljes túlélés (OS) és a progresszió-mentes túlélés (PFS) voltak a RECIST 1.1 verziója szerint. Másodlagos végpont volt: az objektív válaszarány (ORR), a válasz időtartama (DOR), a progresszióig eltelt idő (TTP) és az állapot-romlásig eltelt idő (TTD) voltak.

A legutolsó elérhető eredmények a 2020. augusztusi adatzárásból származnak.

- OS: 19,2 hónap [95%CI: 17,0; 23,7] vs. 13,4 hónap [95%CI: 11,4; 16,9]; OS HR: 0,66; 95%CI, 0,52-0,85, $p < 0,001$;
- PFS 6,9 hónap [95%CI: 5,7; 8,6] vs. 4,3 hónap [95%CI: 4,0; 5,6]; PFS HR: 0,65; 95%CI, 0,53-0,81, $p < 0,0001$).

A vizsgálat másodlagos végpontjain is igazolódott a kérelmezett terápia superioritása a szorafenib kezeléshez képest.

A vizsgálat szorafenib karján 9 beteg halt meg nemkívánatos esemény miatt (5,8%), míg az atezolizumab+bevacizumab karon ez 15 (4,6%) volt. Az atezolizumab+bevacizumab karon gyakrabban előforduló súlyos nemkívánatos események közül a gasztrointesztinális mellékhatások domináltak beleértve a bevacizumab kezeléssel is összefüggésbe hozható vérzéses szövődeményeket (14,9% vs. 11,5%), illetve jelentős mértékűek voltak még a fertőzések (7,3% vs 1,9%) is.

4.2. Relatív hatásosság

A szorafenib kezeléssel való összehasonlítás esetében a pivotális IMbrave150 vizsgálat adatai állnak rendelkezésre.

A másodlagos komparátor lenvatinibbel szemben direkt összehasonlító vizsgálat nem készült. A Kérelmező egy a modell fejlesztői által készített, nem publikált hálózatos metaanalízist (NMA) mutatott be. Az NMA-ból származó adatok alapján a lenvatinibhez képest a kérelmezett terápia az alábbi hatásossági paraméterekkel volt jellemezhető:

- OS HR: 0,72 [95%CrI: 0,38; 1,36], szuperioritás valószínűsége: 90%;
- PFS HR: 1,00 [95%CrI: 0,24; 3,87]; szuperioritás valószínűsége: 50%.

A lenvatinib és az atezolizumab+bevacizumab kezelések indirekt összehasonlításáról (matching-adjusted indirect comparison) a TéF irodalomkeresése azonosított egy publikációt is, ahol a kérelmezett terápiás kombinációt a lenvatinibhez képest szuperiorinak találták (OS HR: 0,59 [95%CI: 0,46-0,75]).

A TéF célzott irodalomkeresése egy további metaanalízist azonosított, mely nem talált szignifikáns különbséget a teljes és a progressziómentes túlélésben az atezolizumab+bevacizumab kezelés és a lenvatinib között. Az elemzés 8, a kérelmezett kombinációt a lenvatinibbel összehasonlító retrospektív vizsgálat adatait összesítette.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy haláleset elkerüléséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám 14,2 beteg ahhoz képest, mintha a betegeket szorafenibbel kezeltük volna, mely a negyedik év végére kezelni tervezett 60 fős betegszám mellett 4 élet megmentésével járhat.

A lenvatinib kezeléssel összehasonlítva az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő magas szintű evidenciák hiányában nem megállapítható.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A szorafenib kezeléssel való összehasonlítás esetében a pivotális IMbrave150 vizsgálat adatai állnak rendelkezésre, ezek képezik az egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit.

A lenvatinibbel szemben a modell fejlesztői a 4.2. fejezetben bemutatott NMA-t használták fel.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az atezolizumab+bevacizumab alapesetben a szorafenib terápiával és kiegészítő elemzés keretében a lenvatinib kezeléssel kerül összevetésre.

A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (63 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A Kérelmező a korábbi, 2021-ben benyújtott kérelméhez képest frissítette a hatásossági és költségadatokat.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az atezolizumab+bevacizumabot és a szorafenibet összevető IMbrave150 vizsgálatból, míg a lenvatinib komparátor esetén hálózatos metaanalízisből, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból, 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 az atezolizumab+bevacizumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,92 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a szorafenib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően az atezolizumab+bevacizumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (11 381 206 Ft/QALY).

A benyújtott elemzés az atezolizumab+bevacizumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,59 QALY) és alacsonyabb költségeket (XXX Ft) számszerűsít a lenvatinib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon, tehát domináns terápiának tekinthető.

Az atezolizumab+bevacizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a kombinációs kezelés gyógyszerköltségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX%.

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 az 1., 2., 3. és 4. év végére 101, 82, 64 és 60 főre becsülte (57-46-36-34%-os piaci részesedést feltételezve).

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a becsült betegszám alacsonyabb, mint a legutóbbi kérelemben becsült betegszám, azonban a kérelmező számolt a lenvatinib piaci részesedésének emelkedésével is, illetve az első éves betegszámba beleszámította a jelenleg egyedi méltányossági alapon atezolizumab+bevacizumab kezelésben részesített 55 fő beteget is.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Tecentriq listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára és ciklusonkénti költsége XXX Ft. A költséghasznossági elemzés alapján becsült terápián töltött idő és relatív dózisintenzitás (95,1%) mellett az atezolizumab+bevacizumab gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft, melyből a Tecentriq gyógyszerköltsége XXX Ft. A komparátor szorafenib kezelés esetén a gyógyszeres terápiás költség az első évben XXX Ft, lenvatinib esetén XXX Ft, míg tremelimumab+durvalumab esetén XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az atezolizumab+bevacizumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán a Tecentriq gyógyszerköltség XXX Ft). A szorafenib és lenvatinib komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

A Kérelmező szenárióelemzést végzett a kasszahatásra, továbbá kiegészítő elemzés keretében bemutatta az atezolizumab+bevacizumab kombinációs terápia költségét a tremelimumab+durvalumab kombinációs kezelés költségeivel összehasonlítva.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Tecentriq esetében HCC-ben az EMA engedélyezte a 2 hetente 840 mg-os és a 4 hetente 1680 mg-os adagolási rendet, azonban ezeket a benyújtott elemzés nem tartalmazta.

Az IMbrave150 vizsgálat nyílt vizsgálat volt, ami a torzítási kockázatot növeli.

A vizsgálatban a Child-Pugh B stádiumú betegekről nagyon kevés adat van Child-Pugh, C stádiumú, rossz májfunkcióval bíró betegekről nincs adat. A rossz állapotú, ECOG ≥ 2 betegek is kizárásra kerültek a vizsgálatból. Mindezek alapján javasolható a kezelésbe vonható betegkör májfunkció, illetve ECOG státusz szerinti szűkítése.

A vizsgálatban a betegek abbahagyhatták akár az atezolizumab, akár a bevacizumab kezelést (pl. nemkívánatos események miatt) és monoterápiával is folytathatták a kezelést a klinikai előny elvesztéséig vagy a megmaradt hatóanyaggal összefüggő elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig.

Egy feltáró analízis szerint a PD-L1 pozitív (szövettenál igazolt minimum 1%-os előfordulás) betegek esetében OS előny mutatható ki, azonban mivel az analízis csak a betegek 40%-ára terjedt ki, a kezelés biztonságossága elfogadható, illetve a HCC esetében nem rutin gyakorlat a biopszia, így az EMA eltekintett az indikáció PD-L1 pozitív al csoportra való szűkítésétől.

A másodlagos komparátor lenvatinibbel szemben indirekt összehasonlítás eredményei állnak csak rendelkezésre. A lenvatinib esetében a modell a szorafenib mellékhatás előfordulási valószínűségeivel számol.

A teljes túlélést a progressziót követő további kezelések is befolyásolják, az OS adatokat az eltérő követő terápiák bizonytalansággal terhelik. A követő terápiák pivotális vizsgálatai még nem tartalmazták az immunterápiák mellett progrediáló betegeket.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációi az egészségnyereség számításával kapcsolatosak. Az egészség-gazdaságtani mellékletben a Kérelmező erre a beállítási lehetőségre, illetve feltételezésre nem tért ki, de az egészség-gazdaságtani modell alapesetben az atezolizumab+bevacizumab terápia élethosszig tartó hatásával kalkulál mind a PFS, mind az OS becslése során, melyet a Technológia-értékelő Főosztály evidenciák hiányában nem tart megalapozottnak. Az egészség-gazdaságtani modell lehetővé teszi, hogy a terápia hatása egy cut-off pontig érvényesüljön, PFS esetén a modellben 12 hónap, OS esetén 30 hónap szerepel. Figyelembe véve, hogy az

IMbrave150 klinikai vizsgálatban megfigyelt medián PFS atezolizumab+bevacizumab esetén 6,8 hónap volt, a medián OS pedig 19,2 hónap, a TéF a terápiás hatás fennmaradását PFS esetén 7, míg OS esetén 20 hónapos cut-off pontig vizsgálta. Szorafenibbel összehasonlítva a kombinációs terápia költséghatékonysága jelentősen romlik, míg lenvatinibbel összehasonlítva a költséghatékonysági konklúziót is megváltoztathatja a terápiás hatás fennmaradásának időtartama.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető limitációja annak időtávja. Az általános populációban a legfrissebb elérhető adatok alapján a 63 éves korban várható élettartam 17,52 év. Tekintettel arra, hogy az összehasonlított terápiák hatásossági adataira nem állnak rendelkezésre hosszú távú evidenciák, a Kérelmező megvizsgálta az időtáv szerepét a költséghatékonysági eredményekre vonatkozóan, melyet a TéF kiegészített. A szorafenibbel összehasonlítva a kombinációs kezelés rövidebb időtávon nem költséghatékony, míg a modell eredményei alapján a lenvatinibbel összehasonlítva valószínűleg költséghatékony.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy mind az atezolizumab esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek során az atezolizumab esetén kialakult ár (XXX Ft/mg) magasabb, mint a jelen kérelemben szereplő ár (XXX Ft/mg). A Kérelmező felhívja a figyelmet, hogy a szerződésben vállalt árat a jövőben befogadásra kerülő indikációk esetén is biztosítani kívánja.

8. Nemzetközi kitekintés

NICE: Child-Pugh A + ECOG 0-1 státuszú betegek esetében befogadásra javasolta, ha a cég a kialakult árkedvezményt elfogadja.

CADTH: Feltételekkel befogadásra javasolta. Child-Pugh A és ECOG 0-1 státuszú, jó állapotú betegeknek, abban az esetben, ha a költséghatékonyság árcsökkentéssel vagy egyéb megoldásokkal javítható. A lenvatinibbel szembeni indirekt összehasonlítást is elfogadták, kiemelve, hogy a lenvatinib non-inferioritása a szorafenibbel szemben a REFLECT klinikai vizsgálatban igazolódott. Kiemelték a jelentős költségvetési hatást.

G-BA: Child-Pugh A stádiumú betegekben számottevő klinikai többletelőnyt állapítottak meg, Child-Pugh B stádium esetén a többletelőny nem bizonyított.

HAS: Befogadásra javasolta elsővonalbeli szisztémás terápiaként a Child-Pugh A és ECOG 0-1 státuszú, jó állapotú, előrehaladott vagy nem-reszekábilis HCC-ben szenvedő betegeknek. A terápia közepes mértékű (ASMR III) hozzáadott klinikai többlet-előnnyel bír az értékelésük szerint, legfőbb kifogásuk a klinikai vizsgálatban felülreprezentált ázsiai betegek, és a más diverz etiológiák talaján kialakult HCC-ben szenvedő betegek miatt a konklúziók a francia populációra való általánosíthatósága volt.

NCPE: nem javasolták befogadásra csak a költséghatékonyság jelentős javulása esetén.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az atezolizumab+bevacizumab kombinációs kezelés nagymértékű (ESMO MCBS: 5) klinikai többletelőnyt nyújt a szorafenib komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt közepes evidencia szintű,

alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az atezolizumab+bevacizumab kombinációs kezelés nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* nem megállapítható a lenvatinib terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet (unmet medical need), a szorafenib kezeléssel a teljes túlélés alig haladja meg az egy évet.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az atezolizumab+bevacizumab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a szorafenib komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a szorafenib komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a kombinációs terápia költséghatékonyságának igazolásához.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az atezolizumab+bevacizumab alkalmazásával költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített a lenvatinib komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak.

Az atezolizumab+bevacizumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.