

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„A Tecentriq bevacizumabbal, paclitaxellel és carboplatinnal kombinációban (ABCP) metasztatikus, nem-laphámsejtes, NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli (1L) kezelésére javallott. Az EGFR mutációval rendelkező vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél a Tecentriq bevacizumabbal, paclitaxellel és carboplatinnal kombinálva csak akkor alkalmazható, ha a megfelelő célzott terápiák eredménytelennek bizonyultak.”

A készítmény hatóanyaga, a **L01FF05** (korábban L01XC32) ATC-kódú **atezolizumab**, mely jelenleg tételesen támogatott az alábbi támogatási kategóriában:

8/a7.: Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kisesejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.

A Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Metasztatikus NSCLC

A Tecentriq bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban a metasztatikus, nem laphámsejtes, NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott. Az EGFR mutációval rendelkező vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél a Tecentriq bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinálva csak akkor alkalmazható, ha a megfelelő célzott terápiák eredménytelennek bizonyultak.

A Tecentriq nab-paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban a metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő, olyan felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akik nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek.

A Tecentriq olyan metasztatikus NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott monoterápiában, akiknél a PD-L1 markert a TC-k $\geq 50\%$ -a vagy a tumort infiltráló immunsejtek (IC) $\geq 10\%$ -a expresszálja és akiknél nem EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC áll fenn.

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő, megelőzően kemoterápiában részesült felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában. EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél célzott terápiákat kell kapniuk a Tecentriq alkalmazása előtt.”

A készítmény alkalmazható továbbá kissejtes tüdőcarcinoma (SCLC), tripla-negatív emlőcarcinoma (TNBC), hepatocellularis carcinoma (HCC), urothelialis carcinoma (UC) és korai stádiumú nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) indikációkban.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	- metasztatikus, nem-laphámsejtes, NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli (1L) kezelésére - EGFR mutációval rendelkező vagy ALK-pozitív NSCLC-ben, ha a megfelelő célzott terápiák eredménytelennek bizonyultak	atezolizumab (3 hetente 1200 mg / 840 mg 2 hetente vagy 1680 mg 4 hetente) + bevacizumab (3 hetente 15 mg/kg) + karboplatin (AUC célértéke 3 hetente 6 mg/ml/min, ami kb. 692 mg-nak felel meg) + paklitaxel (3 hetente 200 mg/m ²)	- bevacizumab (3 hetente 15 mg/kg) + karboplatin (AUC célértéke 3 hetente 6 mg/ml/min) + paklitaxel (3 hetente 200 mg/m ²) - pemetrexed (3 hetente 500 mg/m ²) + platina (ciszpaltin 3 hetente 75 mg/m ²) + pemetrexed fenntartó (- pembrolizumab + kemoterápia)	PFS, OS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (IMpower150 vizsgálat)	Kemoterápia-naív, metasztatikus, nem-laphámsejtes, nem-kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő, ECOG 0-1 státuszú felnőtt betegek	atezolizumab (3 hetente 1200 mg) + bevacizumab (3 hetente 15 mg/kg) + karboplatin (AUC célértéke 3 hetente 6 mg/ml/min, ami kb. 692 mg-nak felel meg) + paklitaxel (3 hetente 200 mg/m ²)	- bevacizumab (3 hetente 15 mg/kg) + karboplatin (AUC célértéke 3 hetente 6 mg/ml/min) + paklitaxel (3 hetente 200 mg/m ²)	PFS, OS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kemoterápia-naív, metasztatikus, nem-laphámsejtes, nem-kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek		Kérelemmel megegyezik (a pembrolizumab + kemoterápiával költségek szintjén történt összehasonlítás)	PFS, OS (QALY)

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikáció **két PICO-t** foglal magába:

- EGFR és ALK negatív, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC első vonalas kezelése
- EGFR vagy ALK pozitív, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC kezelése a rendelkezésre álló TKI kezelések melletti progressziót követően

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Előrehaladott vagy metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC *első vonalas* kezeléseként az alábbi terápiás lehetőségek alkalmazhatók:

- PD-L1 $\geq 50\%$ expresszió esetén:
 - pembrolizumab
 - atezolizumab
 - cemiplimab
- PD-L1 szinttől függetlenül:
 - pembrolizumab + pemetrexed + platina
 - atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatin
 - atezolizumab + karboplatin + nab-paklitaxel
 - nivolumab-ipilimumab + pemetrexed + platina
 - cemiplimab + platina alapú kettős kemoterápia
 - durvalumab-tremelimumab + platina alapú kettős kemoterápia

Driver mutáció jelenléte esetén immunterápia csak az elérhető célzott terápiák melletti progresszió esetén jöhet szóba.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A lokálisan kiterjedt inoperábilis és áttétes nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelését hazai környezetben a hatályos finanszírozási eljárásrend (40. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez) határozza meg. EGFR és ALK negatív esetben, első vonalban az alábbi kezelések alkalmazhatók:

- bevacizumab + platina alapú kemoterápia (majd bevacizumab monoterápia progresszióig)
- platina alapú kemoterápia
- pemetrexed + platina alapú kemoterápia
- pembrolizumab
 - pemetrexeddel és platina alapú kemoterápiával kombinációban
 - monoterápiában PD-L1 $\geq 50\%$ expresszió esetén

EGFR-TKI aktiváló mutáció esetén első vonalban erlotinib, gefitinib, afatinib és platina alapú kemoterápia adható, progressziót követően pedig az alábbiak:

- pemetrexed monoterápia
- platina alapú kemoterápia
- erlotinib, gefitinib, afatinib (ha korábban még nem alkalmaztak TKI kezelést)
- ozmertinib (T790M mutáció-pozitív)

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a karboplatin és a paklitaxel szerepel az OGYÉI kontingens engedélyt kapott készítmények listáján 2022-ben, azaz hiányjelenségek voltak megfigyelhetők a hatóanyagok piacán.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a bevacizumab + karboplatin + paklitaxel (BCP) és pemetrexed + platina + pemetrexed fenntartó kombinációs kemoterápiák a komparátor kezelések. Továbbá költségek szintjén a kérelmezett eljárás a pembrolizumab + kemoterápia kezeléssel is összehasonlításra került.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, ugyanakkor nem teljeskörű. A komparátor-választás szempontjából a kérelmezett indikáció betegköre két releváns alpopulációra osztható, melyekben a komparátor-választás limitációi a következők:

- EGFR és ALK negatív NSCLC esetén első vonalas kezelése esetén a pembrolizumab + pemetrexed + platina alapú kemoterápiával is szükséges lenne az összehasonlítás. Továbbá a PD-L1 $\geq$ 50% betegcsoportban a pembrolizumab monoterápia szintén releváns komparátornak tekinthető.
- EGFR vagy ALK pozitív NSCLC-ben, a rendelkezésre álló célzott terápiás lehetőségek melletti progressziót követően a finanszírozási eljárásrend alapján a pemetrexed monoterápia és a platina alapú kemoterápia a releváns komparátor.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az atezolizumab + bevacizumab + karboplatin + paklitaxel (ABCP) kombinációs kezelés hatásosságát és biztonságosságát korábban kemoterápiával nem kezelt, metasztatikus NSCLC első vonalas kezeléseként az **IMpower150** vizsgálat során elemezték, mely egy randomizált, nyílt elrendezésű, fázis III. vizsgálat. A vizsgálatban 1202 (ITT populáció), ECOG 0-1 státuszú beteg vett részt PD-L1 expressziós megkötés nélkül, EGFR vagy ALK pozitivitás nem volt kizárási tényező. A résztvevők 1:1:1 arányban kerültek az ACP (atezolizumab + karboplatin + paklitaxel), BCP (bevacizumab + karboplatin + paklitaxel) és ABCP (atezolizumab + bevacizumab + karboplatin + paklitaxel) karokra. A betegek 6 ciklus indukciós terápiában részesültek, majd fenntartó kezelésben atezolizumabbal, bevacizumabbal vagy mindkettővel, ami progresszióig volt folytatható, az atezolizumab progresszió után is folytatható volt, ha a betegnek klinikai haszna származott.

A primer végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt elsődlegesen az EGFR és ALK vad populációban tesztelve (WT populáció, n=1040), továbbá az EGFR és ALK vad populációban, akinek magas volt az effektor T-sejt (Teff) gén szignálja a tumorban (Teff-high WT populáció). Primer végpont volt továbbá a teljes túlélés (OS) a WT populációban. A másodlagos végpontok között szerepelt a PFS és OS az ITT populációban, a PFS a PD-L1 szerinti alcsoportokban, az objektív válaszára (ORR) és a válasz időtartama (DOR).

Eredmények: A medián követési idő 15,5 vs. 15,4 hónap volt az ABCP és BCP csoportokban. A WT populációban a medián PFS 8,3 vs. 6,8 hónap volt az ABCP és BCP karon (PFS HR: 0,62; 95% CI: 0,52-0,74; p<0,001). Az eredmények konzisztensek voltak ITT populációban (az EGFR és ALK pozitív betegeket is beleértve), az alacsony vagy negatív PD-L1 expressziós státusz esetén, Teff-high és -low populációban is, és a kezdeti májmetasztázissal rendelkezőknél is. A medián OS a WT populációban 19,2 vs. 14,7 hónap (OS HR: 0,78; 95% CI: 0,64-0,96; p=0,02) volt, az ORR 63,5% vs. 48,0%.

Biztonságosság: A kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény (TRAE) az esetek 94,4% vs. 95,4%-ában fordult elő. A leggyakoribb grade 3-4 TRAE a neutropenia, lázas neutropenia és magas vérnyomás voltak. Kezeléssel összefüggő haláleset 2,8% vs. 2,3%-ban fordult elő.

Súlyos mellékhatást a betegek 25,4% vs. 19,3%-ánál fordult elő. Az ABCP csoportban 77,4%-ban fordult elő immunmediált mellékhatás, többnyire grade 1-2 fokozatú.

OS adatzárás eredményei: Az OS végső adatzárása 39,8 vs. 40,0 hónap medián követési időt követően történt. A medián OS a WT populációban 19,5 vs. 14,7 hónap (HR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,95) volt, az ITT populációban 19,8 vs. 15,0 hónap (HR: 0,80; 95% CI: 0,68–0,95). Az adatzáráskor a medián PFS a WT populációban 8,4 vs. 6,8 hónap volt (HR: 0,57; 95% CI: 0,48–0,67). A PD-L1 szerinti OS alcsoportelemzés a vizsgálat feltáró végpontja volt. A WT populációban, a PD-L1 pozitív csoportban a medián OS 22,5 vs. 16,0 hónap volt (HR: 0,73; 95% CI: 0,57–0,94), a PD-L1 negatív csoportban 16,9 vs. 14,1 hónap (HR: 0,90; 95% CI: 0,71–1,14). Mellékhatás miatti terápia felfüggesztés az esetek 41,2% vs. 26,4%-ában volt jellemző.

Post hoc alcsoportelemzés: Az analíziskor a medián követési idő 39,3 hónap volt. Az 1202 résztvevőből 123 beteg rendelkezett EGFR mutációval (34 vs. 44 az ABCP és BCP csoportokban), szenitizáló mutációval 26 és 32 beteg, közülük 22 és 28 beteg részesült korábbi TKI kezelésben. A medián OS az EGFR mutációt hordozó csoportban 26,1 vs. 20,3 hónap volt (HR: 0,91; 95% CI: 0,53–1,59), a szenitizáló EGFR mutációt hordozóknál 29,4 vs. 18,1 hónap (HR: 0,60; 95% CI: 0,31–1,14), a korábbi TKI kezelésben részesülteknél 27,8 vs. 18,1 hónap (HR: 0,74; 95% CI: 0,38–1,46).

4.2. Relatív hatásosság

Az ABCP és BCP kezelések relatív hatásosságára vonatkozó adatok az IMpower150 klinikai vizsgálatból származnak.

Az ABCP és a pemetrexed + platina + pemetrexed fenntartó (PEM+plat) kezelés összehasonlítása céljából a Kérelmező egy szisztematikus irodalomkeresésen alapuló hálózatos metaanalízist mutatott be. A PEM+plat komparátor szempontjából az alábbi beválogatott vizsgálatok relevánsak: ERACLE, NAVotrial 01, PARAMOUNT, PRONOUNCE. A vizsgálatok résztvevői ECOG 0-1 státusszal, szövettanilag igazolt nem laphámsejtes NSCLC-vel (a betegek legalább 80%-a IV stádiumú) rendelkeztek, az előrehaladott betegségükre szisztémás terápiában nem részesültek. Az EGFR/ALK státuszról nem számoltak be részletesen az NMA-ba bevont vizsgálatokban. A különböző kezelések házárdjainak modellezésére frakcionált polinomiális analízist végeztek. A főbb végpontok a PFS, OS, ORR és a nemkívánatos események miatti terápia felfüggesztés voltak. OS tekintetében az ABCP várható túlélése hosszabb volt, mint a PEM+plat terápiájé, de az eredmény nem volt szignifikáns. Az ABCP terápia mellett több, mint 95%-os valószínűséggel hosszabb a várható PFS, mint PEM+plat esetén. Az ORR tekintetében ABCP esetén nagyobb az esélye a teljes válaszreakciónak, több mint 95%-os valószínűséggel. ABCP terápia esetén nagyobb eséllyel szakították meg a kezelést nemkívánatos események miatt.

A TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő 663,02 személy-hónap a BCP komparátorhoz viszonyítva. Az IMpower150 vizsgálatban megfigyelt átlagosan 8,2 hónapos kezelési idővel számolva 80,86 beteg kezelésével nyerhető meg további egy élet a BCP komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 578 fő beteget figyelembe véve évente 7,15 haláleset elkerülésével járhat a

komparátor technológiához viszonyítva (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

A pemetrexed + platina + pemetrexed fenntartó kezeléssel összehasonlítva az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő magas szintű evidenciák hiányában nem megállapítható.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a szintén releváns komparátornak tekinthető pembrolizumab + pemetrexed + platina alapú kemoterápiával szembeni relatív hatásosságra vonatkozó adatok nem kerültek bemutatásra a kérelemben. Direkt összehasonlító vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre. A Téf célzott irodalomkeresés során a relatív hatásosság szempontjából az alábbi publikált, indirekt összevetések eredményeit azonosította:

- a pembrolizumab kombinációval numerikusan, de nem szignifikánsan hosszabb OS, mint ABCP terápiával (Frederickson, 2019)
- szignifikánsan hosszabb PFS, és nem szignifikánsan hosszabb OS a pembrolizumab kombinációval, mint ABCP terápiával (Halmos, 2021)

A pembrolizumab *monoterápiával* szemben az ABCP terápia hozzáadott értéke a benyújtott NMA alapján nem igazolható.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti adatai az IMpower150 klinikai vizsgálatból, továbbá a bemutatott hálózati metaanalízisből származtak.

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 + karboplatin + paklitaxel (ABCP) alapesetben a bevacizumab + karboplatin + paklitaxel (BCP) terápiával és a pemetrexed + platina (PEM+plat) kemoterápiával kerül összevetésre. A pembrolizumab + kemoterápiával való összehasonlítás során a relatív hatásossági adatokban rejlő bizonytalanságok miatt a Kérelmező a terápiák költségkülönbségeit mutatta be.

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, 2020-ban benyújtott kérelméhez képest az elemzést az alkalmazási előírásban szereplő teljes metasztatikus, elsővonalas kezelésben részesülő NSCLC-ben szenvedő betegkörre készítette el, továbbá frissítette ennek megfelelően a hatásossági és költségadatokat.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az ABCP, a BCP-et összevető IMpower150 vizsgálatból, míg a PEM+plat 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 ABCP terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,36 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a BCP komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően az ABCP terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (8 535 905 Ft/QALY).

A benyújtott elemzés az ABCP terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,31 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a PEM+plat komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően az ABCP terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (8 535 905 Ft/QALY).

A pembrolizumab+kemoterápiával szemben az ABCP kezelés egy ciklusra jutó költsége alacsonyabb (XXX Ft).

Az ABCP terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Tecentriq gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX% a BCP komparátorral összehasonlítva, míg PEM+plat komparátorral szemben XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszámot szakértői becslés és epidemiológiai adatok felhasználásával határozta meg, mely alapján a teljes kezelt betegszám az EGFR/ALK- csoportban az ABCP terápia esetében (figyelembe véve a 36%, 48%, 49%, 50%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 379-505-516-527 főre, míg az EGFR/ALK+ csoportban 44%, 47%, 50% és 55%-os piaci részesedés mellett 44-46-48-51 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Tecentriq listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára és ciklusonkénti költsége XXX Ft. Az IMpower 150 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő (8,2 hónap) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben az ABCP terápia esetén XXX Ft, melyből a Tecentriq gyógyszerköltsége XXX Ft. A komparátor BCP kezelés esetén a gyógyszeres terápiás költség 5,1 hónapos medián kezelésen töltött idő mellett XXX Ft, pembrolizumab + pemetrexed + platina alapú kemoterápia esetén 7,5 hónapos kezelési idő mellett XXX Ft, míg PEM+plat kemoterápia esetén 2,8 hónapos kezelési idő mellett XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az ABCP terápia összegzett bruttó költségvetési hatása a teljes kezelt betegkörre XXX Ft a támogató döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, melyből tisztán a Tecentriq gyógyszerköltsége XXX Ft). A komparátor terápiák költségeit is figyelembe vevő megtakarítás XXX Ft.

A Kérelmező kiegészítő számításokat végzett az atezolizumab esetén elérhető árcsökkentések mellett várható bruttó és nettó kasszahatásra vonatkozóan, melyekben az alapesetihez képest a bruttó költségvetési hatás mérséklődik, míg a várható megtakarítás nő.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A TéF által azonosított legfontosabb limitációk az EGFR vagy ALK pozitív betegkörrel kapcsolatosak:

- Az IMpower150 klinikai vizsgálatban a résztvevők 86,5%-a EGFR és ALK negatív csoportba tartozott, Az ABCP karon csupán 34 beteg hordozott driver mutációt, ebből 26 beteg szenzitizáló EGFR mutációt, és összesen 22 beteg részesült megelőző TKI kezelésben. Az eredmények az alacsony esetszám miatt fenntartásokkal kezelendők.
- A PFS és OS a vad típusú populációban volt elsődleges végpont, az EGFR vagy ALK pozitív betegek esetében az eredmények *post hoc* alcsoportelemzésből származnak.

A komparátor-választás szempontjából a kérelmezett indikáció betegköre két releváns alpopulációra osztható, melyekben a komparátor-választás limitációi a következők:

- EGFR és ALK negatív NSCLC első vonalas kezelése esetén a pembrolizumab + pemetrexed + platina alapú kemoterápiával is szükséges lenne az összehasonlítás. Továbbá a PD-L1 $\geq$ 50% betegcsoportban a pembrolizumab monoterápia szintén releváns komparátornak tekinthető.
- EGFR vagy ALK pozitív NSCLC-ben, a rendelkezésre álló célzott terápiás lehetőségek melletti progressziót követően a finanszírozási eljárásrend alapján a pemetrexed monoterápia és a platina alapú kemoterápia a releváns komparátor.

A pemetrexed + platina + pemetrexed fenntartó kezelés komparátorral szembeni relatív hatásosság és az NMA limitációi:

- Az ABCP terápia szignifikáns PF és ORR előnyt mutatott a PEM+plat terápiával szemben, ugyanakkor az OS eredmények nem tértek el szignifikánsan
- Az ABCP terápia mellett magasabb volt a nemkívánatos események miatti terápia megszakítás valószínűsége
- PEM+plat terápia esetén a betegek EGFR/ALK mutációs státusz szeriti megoszlása nem ismert
- az EGFR/ALK+ alcsoportban az elemzés statisztikai ereje nem volt elegendő a superioritás megállapíthatóságához, továbbá fennáll a szelekciós torzítás lehetősége
- PEM+plat terápia esetén aggregált szintű adatok (Kaplan-Meier görbék) álltak rendelkezésre a bevont vizsgálatokban, az IMpower150 vizsgálatban betegszintű adatok voltak elérhetők

- a tanulmányok közötti heterogenitás kvantitatív értékelésére rendelkezésre álló lehetőségek limitáltak

Az IMpower150 klinikai vizsgálatban csak ECOG 0-1 státuszú betegek vehettek részt, az ennél rosszabb performance státuszú betegek esetén az ABCP kezelés hatásossága és tolerálhatósága nem ismert, ami alapján javasolható a kezelni kívánt betegkör ECOG státusz szerinti szűkítése.

A PD-L1 negatív alcsoportban az OS eredmények szerényebbek, mint a PD-L1 pozitív alcsoportban, ugyanakkor ez a vizsgálatnak csupán feltáró végpontja volt.

Az IMpower150 klinikai vizsgálat nyílt elrendezése az életminőségi adatokat korlátozottan teszi felhasználhatóvá.

Az IMpower150 vizsgálatban a kezeléssel összefüggő grade 3-4 fokozatú, illetve a kezelés felfüggesztését eredményező nemkívánatos események aránya magasabb volt az ABCP terápiás karon, mint BCP-vel (57,3% vs. 49,0%; 41,2% vs. 26,4%). Továbbá az ABCP kezelési rend összetettsége a skót technológia-értékelő iroda szerint feltehetőleg meghosszabbítja a betegek kórházban eltöltött idejét.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy folyamatban van az ABCP és a pemetrexed + platina alapú kemoterápiát direkt összehasonlító, fázis III. vizsgálat EGFR vagy ALK pozitív betegek körében megelőző TKI kezelést követően (NCT03991403), a vizsgálat első adatzárása 2023. márciusában történt, eredmények publikus forrásból nem elérhetők. A vizsgálat tervezett vége 2024. március.

Az atezolizumab kezelés terápiás algoritmusban elfoglalt helye még nem kiforrott. A készítmény támogatott előrehaladott NSCLC-ben másod- vagy későbbi vonalas kezelésére, továbbá az adjuváns alkalmazás támogatási kérelmének elbírálása folyamatban van (AT011/415/2022).

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikációban a Libtayo készítmény (cemiplimab monoterápia EGFR/ALK-, PD-L1 $\geq$ 50% expresszió esetén) támogatási kérelmének (iktatási szám: AT011/234/2023), továbbá az Opdivo (ipilimumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával) kérelmének (iktatási szám: AT011/32/2022) elbírálása jelenleg folyamatban van.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a Tecentriq adagolási rendje az engedélyezést követően változott, az 1200 mg háromhetente séma mellett adható 840 mg kéthetente vagy 1680 mg négyhetente is.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja annak időtávja. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős. A korábbi TÉB ülés konklúziójának megfelelően legfeljebb 10 éves időtávon szükséges igazolni az ABCP kezelés költséghatékonyságát. Az ABCP terápia nem tekinthető költséghatékonynak a BCP terápiával, illetve a PEM+plat kezeléssel szemben. Az ICER (rendre XXX Ft/QALY és XXX Ft/QALY) mindkét összehasonlításban meghaladja a költséghatékonysági küszöbértéket (8 535

905 Ft/QALY), a költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértéke megegyezik az alapesetivel, rendre XXX% és XXX%.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy mind az atezolizumab, mind a pembrolizumab terápia 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), míg a pembrolizumab esetén a közbeszerzés során kialakult ár alacsonyabb (XXX Ft/mg), mint a publikus listaár alapján számított egységár (XXX Ft/mg). A Kérelmező felhívja a figyelmet, hogy a szerződésben vállalt árat a jövőben befogadásra kerülő indikációk esetén is biztosítani kívánja. Figyelembe véve a közbeszerzési eljárások során kialakult árakat, az ABCP terápia egy ciklusra jutó költsége XXX Ft-tal magasabb, mint a pembrolizumab+kemoterápia költsége, míg a Tecentriq kérelmezett árát és a pembrolizumab közbeszerzés során kialakult árát figyelembe véve, az ABCP terápia egy ciklusra jutó költsége XXX Ft-tal alacsonyabb, mint a pembrolizumab+kemoterápia kezelés költsége.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az egészség-gazdaságtani modell technikai hibát tartalmaz. Az egészség-gazdaságtani modellben elcsúszott cellahivatkozásból adódó számítási hiba egy jól számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** fejezetben).

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek értékelése és döntéshozatali felhasználhatósága szempontjából példaértékű, hogy a Kérelmező megvizsgálta a modell által becsült OS eredmények külső validációját. A külső validáció során a modell által, különböző eloszlások mellett becsült 5 éves teljes túlélést az Egyesült Királyság National Lung Cancer Audit adataival hasonlította össze. Az egészség-gazdaságtani modell prediktív validációját a Téf követendő gyakorlatnak tartja.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE (2019.06.05.) az ABCP kezelést metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben az alábbi tényezők megléte esetén javasolja:

- a betegeket korábban nem kezelték áttétes NSCLC-vel és PD-L1 0%-49%
- vagy amikor célzott terápia epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) pozitív, illetve anaplastic lymphoma kinase (ALK)-pozitív NSCLC-ben sikertelen volt
- ECOG preformance státusz 0-1

Az iroda a kezelést továbbá kétéves STOP szabályhoz köti, ha a kezelést nem kellett ennél korábban felfüggeszteni, melynek oka lehet:

- nem tolerálható toxicitás
- klinikai haszon hiánya (atezolizumab)
- betegség progressziója (bevacizumab)

Az iroda hangsúlyozta továbbá, hogy PD-L1 $\geq$ 50% esetén az ABCP terápia költséghatékonysága nem bizonyított, mivel ebben a betegkörben a pembrolizumab monoterápia a standard első vonalas kezelés, és ezzel szemben nem történt összehasonlítás. A többi betegkörben az indirekt összevetés pemetrexed + platina kezeléssel szemben történt. Az

iroda kiemelte, hogy a költséghatékonysági bizonyítékok elsősorban 2 éves kezelésen alapultak, és a kezelés legjobb időtartama nem ismert.

Az **IQWiG** (2019.12.20.) két betegkörben értékelte az ABCP kezelés hozzáadott értékét:

- PD-L1 $\geq$ 50%, EGFR mutációt és ALK átrendeződést nem hordozó betegek
- PD-L1 0-49%, EGFR és ALK pozitív NSCLC

A PD-L1 $\geq$ 50%, EGFR és ALK negatív csoportban a megfelelő komparátornak a pembrolizumab monoterápiát tekintették, ugyanakkor ezzel a kezeléssel szemben nem készült összehasonlítás, így az ABCP kezelés hozzáadott értéke nem bizonyított.

PD-L1 0-49%, EGFR és ALK pozitív csoportban, célzott terápiát követően a megfelelő komparátornak az alábbiakat tekintették:

- ciszplatin vagy karboplatin + harmadik generációs citosztatikus szer (vinorelbin vagy gemcitabin vagy docetaxel vagy paklitaxel vagy pemetrexed)
- karboplatin + nab-paklitaxel

A kérelmező a karboplatin + paklitaxellel szemben végezte az elemzést, indirekt összevetést alkalmazott, de a komparátor karon beválogatott vizsgálatban nem állt rendelkezésre információ a PD-L1 expresszióról, az EGFR vagy az ALK állapotáról, így a hozzáadott érték megállapítására az összevetés nem alkalmas.

A **G-BA** (2020.07.20.) véleménye alapján az EGFR/ALK- betegkörben, PD-L1 $\geq$ 50% expresszió esetén a pembrolizumab monoterápia a releváns komparátor, mellyel szemben az ABCP terápia hozzáadott értéke nem bizonyított. Ugyebben a betegkörben, továbbá EGFR/ALK pozitivitás esetén, PD-L1 expressziótól függetlenül, célzott terápiát követően releváns komparátor még:

- ciszplatin vagy karboplatin + harmadik generációs citosztatikus szer (vinorelbin vagy gemcitabin vagy docetaxel vagy paklitaxel vagy pemetrexed)
- karboplatin + nab-paklitaxel
- pembrolizumab + pemetrexed + platina alapú kemoterápia (csak EGFR/ALK- esetben)

A felsorolt terápiákkal szemben az iroda értékelése alapján az ABCP terápia hozzáadott értéke szintén nem bizonyított.

A **HAS** (2020.03.04.) az ABCP terápia hozzáadott értékét a BCP terápiához képest vizsgálta. EGFR és ALK negatív, metasztatikus, nem laphámásjtes NSCLC első vonali terápiájában az ABCP nyújtotta előnyöket mérsékeltnak véleményezte, hozzáadott értéket nem állapított meg (V, *absence*). EGFR vagy ALK pozitív betegség esetén a klinikai evidenciákat nem találta elegendőnek a klinikai többletelőny megállapításához. Az iroda 2020.11.03-án újraértékelte a készítményt, EGFR és ALK negatív NSCLC esetén javasolta a támogatásba vételt, a klinikai előnyt mérsékeltnak, a BCP-hez képesti hozzáadott értéket kismértékűnek (IV, *mineur*) jellemezte. Az iroda hangsúlyozta, hogy a készítmény PD-L1 szerint képzett alcsoportokban való hatásossága nem ismert. Az aktuális standard kezelés PD-L1 $\geq$ 50% esetén a pembrolizumab monoterápia, EGFR és ALK negatív betegségben pedig, ECOG 0-1 esetén, PD-L1 expressziótól függetlenül a pembrolizumab + pemetrexed + platina. Az ABCP kezelés pembrolizumabbal szembeni helye összehasonlító adatok hiányában nem ismert.

A **CADTH** (2020.04.30.) EGFR vagy ALK pozitív, nem laphámsejtes, metasztatikus NSCLC első vonali kezeléseként értékelte az ABCP terápiát, célzott terápia melletti progressziót követően. Az iroda szerint nem lehet arra következtetni, hogy az ABCP a BCP-hez képest klinikai előnyökkel jár az IMpower150 vizsgálat alapján ebben a populációban, így nem javasolta a támogatásba vételt.

Az **SMC** (2019.11.11.) az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban értékelte a készítményt, nem javasolta a támogatásba vételt, mivel a kérelmező nem nyújtott be kellően megalapozott klinikai és gazdasági elemzést. Az indirekt összevetés a pemetrexed + platina kezeléssel szemben készült. Az iroda véleménye alapján a benyújtott NMA torzítási kockázata magas, továbbá az ABCP kezelés biztonságossági profilja rosszabb, továbbá jelentős erőforrási vonzata lenne, és a betegeknek több időt kellene kórházban tölteniük, hogy megkapják kezelésüket.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló klinikai evidenciák alapján az atezolizumab + bevacizumab + karboplatin + paklitaxel kezelés hatásosan alkalmazható kemoterápia naív, előrehaladott **NSCLC első vonalas** kezelésére. Az ABCP kezelést a nemzetközi irányelvek egyöntetűen javasolják, az EGFR/ALK3 betegcsoportban az ajánlások szintje eltér

2. Táblázat: Az ABCP kezelés nyújtotta klinikai többletelőny mértéke a megjelölt komparátor terápiákkal szemben

		Klinikai többletelőny	Végpont	Evidencia szintje
ABCP vs. BCP direkt összehasonlítás	EGFR/ALK-	közepes mértékű (ESMO MCBS: 3)	PFS, OS	magas
	EGFR/ALK+	megléte kellő mennyiségű evidencia hiányában nem megállapítható	PFS, OS	közepes (alacsony esetszámú, <i>post hoc</i> alcsoportelemzés)
ABCP vs. PEM+plat indirekt összehasonlítás	EGFR/ALK-	megléte nem igazolható	OS	közepes (indirekt összehasonlítás)
		megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható	PFS	
	EGFR/ALK+	megléte kellő mennyiségű evidencia hiányában nem megállapítható	OS	alacsony (indirekt összehasonlítás alcsoportelemzése)

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a pembrolizumab-alapú *kombinációs* kezeléssel szemben sem a relatív hatásosság, sem a klinikai többletelőny nem megítélhető evidenciák hiányában, így a költséghatékonyság sem jellemezhető.

A pembrolizumab *monoterápiával* szemben az ABCP terápia hozzáadott értéke a benyújtott NMA alapján nem igazolható.

A komparátor-választás limitációi, az EGFR vagy ALK pozitív betegkörre vonatkozó evidenciák limitált volta, továbbá az ABCP és a pemetrexed + platina kezelés relatív hatásosságára vonatkozó evidenciák alacsony szintje a kérelem konklúzióját jelentős bizonytalansággal terhelik.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az ABCP terápia alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a BCP és PEM+plat komparátorokkal szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak minden alcsoportban. A benyújtott elemzés alapján a BCP és PEM+plat komparátókkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább 33%-os, illetve 56%-os árcsökkentés lehet szükséges az ABCP költséghatékonyának igazolásához. Az ABCP terápia társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen a Kérelmező számításai alapján megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a kérelmezett indikációban az egyes betegcsoportok esetén alcsoportelemzés szükséges, melyben az ABCP terápia költséghatékonyasága a megfelelő komparátorral kerül bemutatásra,
- az igazolt klinikai többletelőny megléte esetén a költséghatékonsági elemzéstípus alkalmazása megalapozott, egyéb alcsoportokban alkalmazása nem megalapozott, ezekben az esetekben költségminimalizációs elemzés keretében a terápiák költségkülönbségeinek ismertetése javasolt.