

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1 x 20 ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Karboplatinval és etopoziddal kombinációban a kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőcarcinomában (ES-SCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére”

A készítmény hatóanyaga, az L01XC32 ATC-kódú **atezolizumab**, mely jelenleg nem kissejtes tüdőrák indikációban támogatott a 9/1993. NM rendelet 1/A. számú melléklet 8/a7. pont szerint:

„Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszeri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.”

A Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1 x 20 ml alkalmazási előírásában szereplő releváns **terápiás javallat** a következő:

„Kissejtes tüdőcarcinoma (SCLC)

A Tecentriq karboplatinval és etopoziddal kombinációban a kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőcarcinomában (ES-SCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás*	Komparátor*	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	korábban nem kezelt, kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőcarcinomában (ES-SCLC) szenvedő felnőtt betegek	atezolizumab + karboplatin + etopozid	placebo + karboplatin + etopozid	OS, PFS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált			placebo + karboplatin + etopozid	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			placebo + karboplatin + etopozid durvalumab	

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

*atezolizumab (1200 mg) 3 hetente; karboplatin (AUC 5), etopozid (100 mg/m²) 4 cikluson keresztül

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kiterjedt stádiumú kissejtes tüdődaganat kezelésére kemoterápia vagy immunkemoterápia alkalmazható.

Az ESMO 2021 irányelv javasolja az immunkemoterápiás kezeléseket (atezolizumab/durvalumab + platina + etopozid). (I, A)

Az NCCN 2023 preferált kezelésként javasolja immunkemoterápiás kezeléseket (atezolizumab/durvalumab + platina + etopozid). (Category 1)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai finanszírozási eljárásrend alapján a kissejtes tüdődaganat kezelésében a betegség stádiumától függően radiokemoterápia ill. kemoterápia alkalmazható. Radiokemoterápiaként 7422* OENO kódú, ciszplatin és etopozid tartalmú, sugárterápiával kiegészített kezelés alkalmazható (Radiokemoterápia tüdőrák esetén CDDP-VP/B protokoll szerint). Első vonalas kemoterápiaként 4-6 ciklus ciszplatin + etopozid adható.

A durvalumab kezelés egyedi méltányosság keretében érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a durvalumab kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező másodlagos komparátor terápiaként vizsgálja a placebo+karboplatin+etopozid kezelést költséghasznossági elemzés keretében.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével részben megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik: a durvalumab kezelés kizárólag egyedi méltányosság keretében érhető el, rendszerszintű támogatás keretében nem. Bár a durvalumab nem-kissejtes tüdőrák indikációban támogatott hatóanyag, a kérelmezett kissejtes tüdődaganat indikációban nem támogatott, a kissejtes tüdődaganat indikációban a terápia költsége jelenleg nem a releváns indikációban vizsgált költséghatékonyság figyelembe vételével került kialakításra. Így az atezolizumab költséghatékonysága nem megítélhető a kérelmezett, kissejtes tüdődaganat indikációban a durvalumab kezeléshez viszonyítva.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív.

Az IMpower133 (GO30081) vizsgálat egy I/III. fázisú, randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melyet a karboplatin és etopoziddal kombinációban alkalmazott atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek, kemoterápiával még nem kezelt, 403 fő ES-SCLC-ben szenvedő betegeknél.

Az elsődleges elemzés időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 13,9 hónap volt.

Az OS statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg az atezolizumab karboplatin + etopoziddal kombinációban történő alkalmazásakor a kontroll karhoz képest (OS HR: 0,70, 95%-os CI: 0,54, 0,91; medián OS: 12,3 hónap vs. 10,3 hónap).

Mellékhatást a betegek 94,9%-a jelentett az atezolizumab és 92,3% a placebo karon.

Egy későbbi adatzárás (OS medián utánkövetési idő az atezolizumab karon: 23,1 hónap) ITT populációra vonatkozó frissített medián OS eredményei a következők voltak:

- atezolizumab: 12,3 hónap (95% CI 10,8, 15,8); placebo: 10,3 hónap (95% CI 9,3, 11,3),
- HR=0,76 (95%CI=0,60-0,95; névleges p=0,0154).

4.2. Relatív hatásosság

atezolizumab vs. kemoterápia

Az atezolizumab kemoterápiához viszonyított relatív hatásosságát és biztonságosságát a 4.1. fejezetben ismertetett IMpower 133 vizsgálat jellemzi.

atezolizumab vs. durvalumab

A Kérelmező nem mutatott be részletes adatokat az atezolizumab durvalumabhoz viszonyított hatásosságáról, biztonságosságáról.

A Kérelmező három, közleményként megjelent indirekt metaanalízis eredményeire hivatkozva (Ando et al, 2021; Chen et al, 2021; Gristina et al, 2021) azonosnak tekintette az atezolizumab és durvalumab hatásosságát és biztonságosságát.

A TéF számításai szerint az IMpower133 vizsgálatban megfigyelt medián 13,9 hónapos követési idővel számolva 11,68 beteg kezelésével nyerhető meg további egy élet a kemoterápia komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 137 fő beteget figyelembe véve évente 11,73 megnyert életet jelenthet a komparátor technológiához viszonyítva.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az IMpower 133 vizsgálat és a publikált metaanalízisek eredményei 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 az atezolizumab + karboplatin + etopozid terápia költsége alapesetben a durvalumab + platina alapú kemoterápiák költségével kerül összevetésre. A Kérelmező változatlan formában nyújtotta be a korábbi, 2019-ben megfogalmazott kérelmét, melyben az atezolizumab kezelés költséghatékonyságát a karboplatin + etopozid, illetve

ciszpaltin + etopozid kemoterápiákkal összehasonlítva mutatta be egy költséghasznossági elemzés keretében.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés alapesetében vizsgált eljárások hatásossága között nem mutatható ki statisztikailag szignifikáns különbség, ez alapján a költségminimalizációs elemzés feltétele teljesül. A Kérelmező a komparátor terápia esetén azzal a feltételezéssel élt, hogy a karboplatin + etopozid kezelésben a betegek 75%-a, míg ciszpaltin + etopozid kezelésben a betegek 25%-a részesül durvalumab mellett.

A Kérelmező az atezolizumab + karboplatin + etopozid költséghatékonyaságát karboplatin + etopozid, illetve ciszpaltin + etopozid terápiaikkal összehasonlítva szcenárióelemzés keretében hivatkozott a korábbi, 2019-es elemzés eredményeinek változatlanságára.

A gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az atezolizumab + karboplatin + etopozid esetében alacsonyabb terápiás költséget eredményezett a durvalumab + platinum kemoterápiák költségével szemben (betegenként közel XXX Ft megtakarítás).

A szcenárióelemzés az atezolizumab add-on kezelés esetében többlet-egészségnyereséget (0,26 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a karboplatin + etopozid kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően az atezolizumab add-on 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).

Az elemzés az atezolizumab add-on kezelés esetében többlet-egészségnyereséget (0,24 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a ciszpaltin + etopozid kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően az atezolizumab add-on 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).

Az atezolizumab add-on terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Tecentriq gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyaság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke a karboplatin + etopozid komparátorral összehasonlítva XXX%, míg a ciszpaltin + etopozid kemoterápiával összevetésben 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 atezolizumab + karboplatin + etopozid

terápia esetében (figyelembe véve a 11%, 48%, 52%, 52%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 29, 127, 137 és 137 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 133 vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő (5,2 hónap) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben a Tecentriq esetén XXX Ft. A komparátor durvalumab add-on kezelés esetén a gyógyszeres terápiás költség 5,2 hónapos medián kezeléssel töltött idő mellett XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Tecentriq terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A durvalumab add-on terápia komparátor költségeit is figyelembe vevő megtakarítás XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A klinikai vizsgálatban az atezolizumabot 3 hetente 1200 mg dózisban kapták a betegek. Az EMA engedélyezése alapján az alkalmazási előírás szerint az atezolizumab adható 2 hetente 840 mg ill. 4 hetente 1680 mg dózisban is.

Az atezolizumab hatásossága némileg eltérő eredményeket mutat a PD-L1 expresszió függvényében, ugyanakkor a mérték pontos becsléséhez további vizsgálatok szükségesek.

Bár az IMpower133 vizsgálatban mindkét elsődleges végpont teljesült, nem világos, hogy ez meggyőző klinikai előnyt jelent-e PD-L1 státusztól függetlenül minden beteg számára.

Összességében az ES-SCLC-ben szenvedő betegeknél az immunkemoterápia kombinációs kezelésből származó ismert biztonsági kockázatokat szükséges mérlegelni a progressziómentes túlélésben jelentkező, átlagosan körülbelül 1 hónapos és a teljes túlélésben jelentkező 2 hónapos abszolút előnnyel szemben.

Továbbá ezen előnyöket nem támasztják alá az olyan, egyéb köztes végpontok eredményei, mint a teljes válaszarány és a válasz időtartama. Mindazonáltal, tekintettel a betegpopulációt jellemző kielégítetlen terápiás szükségeltre és arra, hogy az elmúlt években nem javult a túlélés, a kismértékű, teljes túlélésben jelentkező előny is klinikailag jelentősnek tekinthető ebben a betegpopulációban az EMA részletes értékelése szerint.

Túlságosan korlátozottan adatok állnak rendelkezésre az agyi metasztatissal rendelkező betegekről ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni erre a populációra vonatkozóan.

Az EMA részletes értékelése bizonytalanságként azonosította, hogy nem világos, hogy a kezelés hatása az indukciós vagy fenntartó atezolizumab terápiának köszönhető-e. Valamint a klinikai vizsgálati elrendezésből fakadó kihívásként azonosította a placebo kar betegeinek progressziót követő kezelését is. A placebohoz viszonyított relatív hatásosság mértékének általánosíthatósága kérdéses, mivel nem készült összevetés arra vonatkozóan, hogy a

kemoterápiás kezelésben részesülő betegek milyen további terápiákban részesülnek a való életben, és ez hogyan viszonyul a klinikai vizsgálatban alkalmazott kezelésekhez.

A biztonságosság tekintetében, úgy tűnik, hogy az atezolizumabbal kiegészített standard kemoterápiás kezelés nem tolerálható kevésbé, mint az önmagában adott kemoterápia, valamint az atezolizumab nem növeli jelentősen a kockázatokat. Ugyanakkor két mellékhatás nem hagyható figyelmen kívül: az immunmediált mellékhatások, valamint a nemkívánatos események miatt a kezelést abbahagyó betegek magas aránya. Ugyanakkor új biztonságossági szignálokat nem azonosítottak.

Az EMA 2021-ben egészségügyi szakembereknek szóló figyelmeztetést adott ki, mely szerint az atezolizumab kapó betegeknél immunmediált, a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) jelentettek, beleértve a Stevens–Johnson-szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis eseteit. A betegeknél monitorozni kell a gyanított súlyos bőrreakciókat és ki kell zárni az egyéb okokat. SCAR-ok gyanúja esetén a beteget további diagnózis és kezelés céljából szakorvoshoz kell irányítani.

7.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb, ugyanakkor nem számszerűsíthető, de a komparátor költségeit érintő, ezáltal az atezolizumab költséghatékonyágát kedvezőtlen irányba befolyásoló limitációja, hogy a durvalumab terápia nem támogatott a kérelmezett indikációban, csak egyedi méltányosság keretében érhető el.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező nem a legalacsonyabb egységárú durvalumab terápia költségével számolt. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a durvalumab költsége egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy mind az atezolizumab, mind a durvalumab 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 durvalumab esetén a közbeszerzés során kialakult ár és a publikus listaár alapján számított egységár azonosak (XXX Ft/mg). Továbbá a Kérelmező felhívja a figyelmet, hogy a szerződésben vállalt árat a jövőben befogadásra kerülő indikációk esetén is biztosítani kívánja.

A Szenárióelemzés megegyezik a korábbi, 2019-ben benyújtott kérelemmel. Tekintettel annak változatlan formájára, a TéF nem módosítja korábbi véleményét a kemoterápiákkal történő költséghatékonsági elemzésre vonatkozóan (lásd 9. alfejezet). A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem változtatás nélküli újbóli benyújtása kerülendő gyakorlat. A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI publikus weblapján elérhető ajánlásgyűjtemény szempontjait.

Az EMK keretében elérhető durvalumab terápia miatt a becsült megtakarítás mértéke is bizonytalansággal terhelt.

8. Nemzetközi kitekintés

A kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésére alkalmazott atezolizumab terápiára vonatkozó nemzetközi HTA értékelések a következők:

A HAS (2020) és az IQWiG (2020) kismértékű klinikai hozzáadott előnyt állapított meg az atezolizumab javára a kemoterápiával szemben.

A NICE (2020) javasolja az atezolizumab támogatását ECOG=0-1 állapotú betegek számára, a kereskedelmi szerződésben foglaltak biztosítása esetén. Az SMC (2020) javasolja az atezolizumab támogatását.

A NCPE (2020) nem javasolja a támogatását, csak abban az esetben, ha a költséghatékonyság igazolásra kerül. A CADTH első értékelése (2020) a kemoterápiához viszonyítva értékelte és nem javasolta az atezolizumab támogatását, mivel nem találta igazoltnak az atezolizumab klinikailag jelentős előnyét a kemoterápiához viszonyítva. A 2022-ben készült értékelés javasolja az atezolizumab támogatását a jó performansz státuszú betegek számára abban az esetben, ha megtakarítást biztosít a durvalumab kezelés árához képest.

9. Konklúzió

A klinikai többletelőny jellemzését a különböző komparátorok esetében az alábbiak foglalják össze:

- atezolizumab vs. kemoterápia

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az atezolizumab közepes mértékű (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt a karboplatin+etopozid kemoterápiához viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

- atezolizumab vs. durvalumab

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az atezolizumab terápia nyújtotta a klinikai többletelőny meglete nem igazolható a durvalumab 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 kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az atezolizumab + karboplatin + etopozid alkalmazásával költségmegtakarítás és azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített a durvalumab + karboplatin + etopozid komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a durvalumab + karboplatin + etopozid komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékonyság, azonban tekintettel a komparátorválasztásból adódó limitációra, a Tecentriq készítmény költséghatékonysága nem megítélhető az egyedi méltányosság keretében finanszírozott durvalumabbal összehasonlítva.

A komparátor kemoterápiákkal (karboplatin + etopozid, ciszplatin + etopozid) összehasonlítva többletköltség mellett többlet-egészségnyereség számszerűsített. A benyújtott elemzés alapján a kemoterápia komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői elemzés alapbeállításai alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges az atezolizumab + karboplatin + ciszplatin költséghatékonyságának igazolásához a karboplatin + etopozid terápiával összehasonlítva, míg legalább XXX%-os árcsökkentés a ciszplatin + etopozid kezeléssel szemben.

A Tecentriq társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére a kemoterápiákhoz képest, míg megtakarítást eredményezhet az egyedi méltányosság keretében finanszírozott durvalumab kezeléshez képest.

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