

Nyilvános összefoglaló

1. A kérelem tárgya

A **Bavencio 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1 x 10 ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele új indikációban. A kérelem a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolású támogatását kéri új indikációs ponton:

A létesítésre javasolt indikáció:

„A Bavencio előrehaladott/metasztatikus vesesejtes carcinoma (advanced renal cell carcinoma, aRCC) elsővonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél, axitinibbel kombinációban.”

A készítmény hatóanyaga, a **L01XC31** ATC-kódú **avelumab** jelenleg nem támogatott.

A Bavencio készítmény alkalmazási előírásában szereplő releváns terápiás javallat a következő:

„A Bavencio metasztatikus Merkel-sejtes carcinoma (Merkel cell carcinoma, MCC) kezelésére javallott felnőtt betegeknél, monoterápia formájában.

A Bavencio előrehaladott vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma, RCC) elsővonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél, axitinibbel kombinációban (lásd 5.1 pont).”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A jelenleg hatályos hazai finanszírozási protokoll alapján a vesesejtes carcinomában szenvedő, jó vagy közepes prognózisú betegek első vonalban cytokin (interferon-alfa-2) vagy protein-kináz inhibitor (sunitinib vagy pazopanib) terápiákban részesülhetnek az indikációban. Rossz prognózisú betegek számára a protokoll a szintén protein-kináz inhibitor temsirolimus alkalmazását írja elő.

A 2019.12.31-ig érvényben lévő, vesedaganatok ellátásáról szóló egészségügyi szakmai irányelv ajánlásai alapján jó és közepes prognózisú daganat esetén első vonalban bevacizumab + interferon, illetve sunitinib és pazopanib alkalmazható. További terápiás alternatíva lehet a sorafenib + nagy dózisú interleukin. Rossz prognózis esetén elsődleges kezelési lehetőség a temsirolimus, ugyanakkor bizonyos esetekben felmerül a sunitinib és sorafenib terápia lehetősége is.

Az NCCN ajánlása alapján az előrehaladott stádiumú vesesejtes carcinomában szenvedő, intermediér vagy rossz prognózisú betegek számára elsővonalban a pembrolizumab+axitinib, nivolumab+ipilimumab, illetve a kabozantinib terápiák alkalmazása preferált. További terápiás alternatívák a sunitinib, pazopanib, illetve az avelumab+axitinib kombináció. Kedvező prognózisú betegek számára preferált terápiák az axitinib+pembrolizumab, pazopanib, sunitinib. Egyéb javasolt terápiás lehetőségek ebben a rizikócsoporthoz a nivolumab+ipilimumab, avelumab+axitinib és a kabozantinib.

Az ESMO 2020. február 7-én kiadott frissített ajánlása alapján elsővonalban a pembrolizumab+axitinib kombináció ajánlott prognosztikai besorolástól függetlenül,

intermedier vagy rossz prognózisú betegek számára pedig a nivolumab+ipilimumab kombináció. Azon esetekben, amikor ezek a terápiák nem érhetőek el vagy kontraindikáltak, az irányelv VEGF célzott terápia alkalmazását javasolja.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elemzésében elsődleges komparátorként a sunitinib, másodlagos komparátorként a pazopanib terápiákat jelölte meg. A beadványban a komparátorválasztást megfelelően bemutatták.

A komparátorválasztás megfelelő.

TéF megjegyzés:

A hatályos finanszírozási eljárásrend alapján a temsirolimus alkalmazható terápia a rossz prognózisú betegcsoportban, ugyanakkor a szakmai kollégium korábbi állásfoglalása alapján a hatóanyag rutinszerű alkalmazása háttérbe szorult.

A sunitinib és pazopanib terápiák a jelenleg érvényes finanszírozási algoritmus alapján kizárólag a jó vagy közepes prognózisú betegek körében érhetőek el támogatással, ugyanakkor az engedélyezett indikációs körük kiterjed a rossz prognózisú betegekre is.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

A pivotális JAVELIN 101 egy kétkarú, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus fázis III-as vizsgálat volt, melybe 886, korábban nem kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus vesesejtes karcinómában szenvedő beteget vontak be. A vizsgálati karon avelumab+axitinib kombinációt, a kontroll karon pedig sunitinib monoterápiát alkalmaztak. Elsődleges végpontok a PFS és OS voltak PD-L1 pozitív betegek körében. Fontosabb másodlagos végpontok a PFS és OS voltak a teljes populációban. A 2019. január 28-i adatzárás eredményei alapján az elsődleges végpont PFS mediánja 13,8 hónap (95% CI: 10,1-20,7) volt a vizsgálati és 7,0 hónap (95% CI: 5,7-9,6) a kontroll karon. A teljes populációban a medián PFS 13,3 vs. 8,0 hónapnak adódott a két karon. A medián OS a PD-L1 pozitív betegek körében még nem került eléérésre, a teljes populációban a HR 0,80-nak (95% CI: 0,616-1,027; $p=0,0392$) adódott. A nemkívánatos események előfordulási aránya hasonlóan alakult a két kar esetében.

A beadványban az avelumab+axitinib kombináció és a másodlagos komparátor pazopanib relatív hatásosságára vonatkozó adatok egy nem publikált metaanalízisből (NMA) származnak. Az elemzés teljes populációra (prognosztikai besorolástól független) vonatkozó eredményei: OS HR 0,87 (95% CI: 0,64-1,16), PFS HR 0,68 (95% CI: 0,54-0,86).

A két komparátor, a pazopanib és a sunitinib esetében rendelkezésre áll egy direkt összehasonlító vizsgálat (COMPARZ), melynek eredményei alapján a pazopanib sunitinibbel szembeni noninferioritása igazolódott (PFS házard arány 1,05; 95% CI: 0,90-1,22). A teljes túlélés tekintetében szintén nem mutatkozott szignifikáns különbség a két terápia között (OS HR 0,91; 95% CI 0,76-1,08). A vizsgálatban ugyanakkor a pazopanib biztonságossági és életminőség profilja kedvezőbbnek bizonyult. Ezeket az eredményeket alátámasztja a kérelmező által bemutatott nem publikált metaanalízis is, melyben sem az OS, sem pedig a PFS tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a két terápia között. A prognosztikai

besorolástól független, teljes populációban a pazopanib vs. sunitinib OS HR 0,92-nek (95% CI 0,79-1,07), a PFS HR pedig 1,01-nek (95% CI 0,88-1,16) adódott.

4.1. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Az avelumab+axitinib kombináció hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos (sunitinib), fázis III-as klinikai vizsgálatban értékelték.

Az ESMO 2020. február 7-én publikált a vesesejtes carcinoma kezelésére vonatkozó frissített ajánlásait. Az irányelv említi az avelumab+axitinib kombinációt, ugyanakkor az OS adatok hiánya miatt nem tesz ajánlást a kombináció alkalmazására vonatkozóan.

Az NCCN legfrissebb irányelvében (v1.2021 – 2020. július 15.) a rendelkezésre álló evidenciák alapján 2/A-es kategóriájú ajánlással, elsővonalban, alternatív terápiaként javasolja az avelumab+axitinib kombináció alkalmazását, prognosztikai besorolástól függetlenül.

4.2. Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

Direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó eredmények kizárólag sunitinib-kezeléssel szemben állnak rendelkezésre, melyek alapján egyértelmű előny mutatkozott a PFS-ben. Meg kell jegyezni, hogy a PD-L1 pozitív betegcsoport és a teljes populáció között a hatásosságban nem mutatkozott jelentős eltérés. A PD-L1 betegek körében az OS adatok még éretlenek, ugyanakkor a teljes populációban mérsékelt előnyt tapasztaltak a vizsgálati karon (HR: 0,80).

A bemutatott hálózatos metaanalízis limitációi:

- az elemzésbe bevont, pazopanibot sunitinibbel összehasonlító COMPARZ vizsgálatba (Motzer et al, 2013) jó és intermediér prognózisú betegeket vontak be, ebből kifolyólag a PFS-re vonatkozó információk limitáltak az elemzés szempontjából releváns betegkörben

A készítmény a kérelmezett indikációban axitinibbel kombinációban kerül felhasználásra, ugyanakkor az axitinib esetében a készítmény alkalmazási előírásában szereplő, engedélyezett indikáció nem tesz lehetővé elsővonalas felhasználást:

„Az Inlyta előrehaladott vesesejtes carcinoma (RCC) kezelésére javallott a szunitinibbel vagy egy cytokinnel végzett korábbi kezelés sikertelensége után felnőtt betegeknél.”

Ettől függetlenül az EMA kiadta az avelumab+axitinib esetén az engedélyt elsővonalra. Megjegyzendő, hogy az axitinib pembrolizumabbal alkotott kombinációban is alkalmazható EMA engedély alapján. Tisztázandó kérdés, hogy az axitinib (Inlyta) készítmény alkalmazási előírása miért nem tartalmazza az elsővonalas indikációt.

A hazai finanszírozási protokoll alapján az axitinib nem támogatott elsővonalban.

Tisztázandó a hazai körülmények között, rossz prognózisú betegek esetében alkalmazandó komparátor kérdése, mivel a finanszírozási eljárásrend alapján csak temsirolimust kaphatnak

ezen betegek támogatottan, amit ugyanakkor az irányelvek nem ajánlanak, illetve legutóbbi állásfoglalásában a szakmai kollégium is kiemelte, hogy alkalmazása visszaszorult.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés teljeskörű gazdasági elemzés, mely a költségeket Ft-ban, az egészségnyereséget pedig életminőséggel korrigált életevekben (quality-adjusted life years, QALYs) számszerűsíti, így típusát tekintve költség-hasznossági elemzésnek tekinthető (cost-utility analysis, CUA). Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült, az avelumab+axitinib terápia komparátora a sunitinib kezelés. A kérelem számszerűsíti az avelumab+axitinib kezelés egészség-gazdaságtani eredményeit a másodlagos komparátornak megválasztott pazopanib terápiával szemben egyaránt.

Az elemzés időtávja alapesetben 25 év. A kérelemben megadott betegpopuláció átlagos életkora 60,77 év. A Kérelmező a választott időtávot azzal indokolja, a modellezés becslése alapján avelumab+axitinib karon a betegek 5%-a van életben.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az egészség-gazdasági elemzés input adatai a JAVELIN Renal 101 fázis III randomizált klinikai vizsgálat eredményeiből származnak. A modell az IA2 adatzárás eredményeit dolgozta fel (2019.január 28.) .

Az indirekt összehasonlítás során a Kérelmező egy hálózatos meta-analízisből származó terápiák között előálló veszélyhányados értékeket használta fel. A meta-analízis szisztematikus irodalomkeresés találatainak eredményeit dolgozta fel.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált 25 éves időtávon az avelumab+axitinib terápia 1,46-vel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többlet költséggel járt a sunitinib terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált **ICER értéke XXX Ft/QALY**, így az avelumab+axitinib terápia költséghatékonysági hányadosa alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van.

A pazopanib terápiával való összehasonlítás során az avelumab+axitinib terápia 1,320 QALY többlet-egészségnyereséget eredményezett, illetve XXX Ft többlet költséggel járt az alkalmazása. Az **ICER értéke ebben az esetben XXX Ft/QALY**.

5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a JAVELIN Renal 101 klinikai vizsgálat teljes túléléssel kapcsolatos adatok éretlensége, és ebből kifolyólag a hosszútávú extrapolációban rejlő bizonytalanság.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az inkrementális egészségnyereség 32,5 %-a (0,475 QALY) 10 és 25 év közötti időszakból a progresszió utáni állapotból származik.**

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező részletesen bemutatta a kezelésbe vonható betegek számát. Becslése során figyelembe vette a nemzeti rákregiszter adatait, meghatározta a veserák (C64) vesemedence nélküli feltételezett incidenciáját, tovább szűkített a kérelem indikációjának megfelelően vesesejtes carcinoma (RCC) alpopulációra, illetve a betegség kiújulása vagy metasztázis megjelenési esélyével korrigálta, végül beépítette a szempontok közé az első vonalbeli protein-kínáz inhibitorral való kezelhetőséget. Ezek alapján a kezelésbe vonható betegek éves incidenciáját 325 főre becsüli.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az alkalmazási előírás alapján az avelumab 28 napos kezelési költsége XXX forint, az axitinib terápia esetén XXX forint (1. táblázat).

Sunitinib terápia esetén XXX forint, míg pazopanib terápia esetén XXX forint kezelési költség keletkezik 28 napos időtávot figyelembe véve. **A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy komparátor terápiákra vonatkozóan támogatásvolumen-szerződések vannak érvényben, a ténylegesen előálló árszintek a finanszírozó számára ismertek.

A Kérelmező költség számításai során figyelembe veszi a dózisintenzitás lehetőségét és orális készítmények esetén a kiváltási mintázatot. Felhasználva a költségvetési hatás becslés csatolmányaként beadott modellt (*C_{calc}_IL_{fül}*), az avelumab XXX forint/28 nap és az axitinib XXX forint/28 nap kezelési költséget eredményezett. Komparátorok esetében a sunitinib 28 napos kezelésére a modell XXX forintot, míg pazopanib esetén XXX forintot becsült.

1. táblázat Első és másodvonalbeli kezelések terápiás költségeinek bemutatása (alkalmazási előírás szerint)

Hatóanyag	Készítmény	Összes hatóanyag	Kiszerelés ára	28 napos terápiás költség
Avelumab	Bavencio 20mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	200 mg	XXX Ft	XXX Ft
Axitinib	Inlyta 5 mg filmtabletta, 56x	280 mg	XXX Ft	XXX Ft
Sunitinib	Sutent 50 mg kemény kapszula, 30x	1 500 mg	XXX Ft	XXX Ft
Pazopanib	Votrient 400 mg filmtabletta, 60x	24 000 mg	XXX Ft	XXX Ft
Nivolumab	Opdivo 10mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 24ml	240 mg	XXX Ft	XXX Ft
Ipilimumab	Yervoy 5mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 40ml	200 mg	XXX Ft	XXX Ft
Pembrolizumab	Keytruda 25mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 4ml	100mg	XXX Ft	XXX Ft
Pazopanib	Votrient 400 mg filmtabletta, 60x	24 000 mg	XXX Ft	XXX Ft
Cabozantinib	Cabometyx 60 mg filmtabletta, 30x	1800 mg	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: saját szerkesztés, ipilimumab esetén 4 dózis alkalmazása szükséges

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező számításai során két szcenárió szerinti piaci összetételt feltételez és figyelembe veszi a subsequent terápiák mentén keletkező gyógyszeres költségeket egyaránt.

Az első scenárióban a betegek sunitinib és pazopanib terápiában részesülhetnek. Az első scenárió bekövetkezésével keletkező bruttó költségvetési hatás eredményt a tábla foglalja össze (2. táblázat)

2. táblázat Első scenárió szerint számolt bruttó költségvetési hatás

1st + 2nd line	1. év	2. év	3. év
Összkiadás	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

A Kérelmező által a második scenárióban meghatározott várható piaci részesedést a 3. táblázat mutatja be. **Az avelumab+axitinib terápiába vonható betegek száma a befogadást követő 3 évben várhatóan 107 – 130 - 94 beteg.** Piaci megoszlás során feltételezi a sunitinib, pazopanib, avelumab+axitinib, nivolumab+ipilimumab, és pembrolizumab+axitinib terápiák piaci részesedését. Az így előálló bruttó kasszahatást a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat Második scenárió szerinti bruttó költségvetési hatás

1st + 2nd line	1. év	2. év	3. év
Összkiadás	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Összeségében elmondható, hogy a feltételezések szerint a befogadás követő első évben **avelumab+axitinib terápia a teljes betegkör 33%-át** fogja kezelni, és ezáltal **közel XXX bruttó költségvetési hatást generálni.**

Összehasonlításban a sunitinib és pazopanib terápiákkal, ahol 30%-os piaci részesedés mellett XXX bruttó költségvetési hatás feltételezett. Nivolumab+ipilimumab esetén XXX a bruttó költségvetési hatás 37 % -os piaci részesedés mellett (részletesen bemutatva az 5.3 fejezetben).

7. Nemzetközi kitekintés

A NICE javasolja a gyógyszerkészítmény támogatását a Cancer Drugs Fund keretein belül, amennyiben a managed access megállapodás feltételei teljesülnek. Az SMC a „Patient Access Scheme” feltételeivel javasolja elsővonalbeli kezelésként axitinibbel kombinációban. Az IQWiG sunitinib hatóanyaggal szemben hozzáadott előnyt nem azonosított az indikációban. A HAS szintén nem azonosított hozzáadott értéket, mérsékelt klinikai előny mellett pozitív javaslatot fogalmazott meg.

8. Konklúzió

A sunitinibbel szembeni hatásosság és biztonságosság megfelelő evidenciákkal igazolt, a PFS-ben egyértelmű előny mutatkozott (medián 13,8 vs. 7,0 hónap), ugyanakkor az OS adatok még éretlenek a PD-L1 pozitív betegek körében. A klinikai vizsgálatban látott terápiás előny a PD-L1 státusztól függetlenül megjelenik. Pazopanibbal szemben indirekt összehasonlításból származó eredmények állnak rendelkezésre, melyek limitációkkal terheltek. A nemzetközi szakmai irányelvek javasolják a terápia alkalmazását vesesejtes karcinóma elsővonalas kezelésében, PD-L1 státusztól függetlenül, mind a három rizikócsoporthoz.

Továbbá a komparátor terápiákra vonatkozóan támogatásvolumen-szerződések vannak érvényben, a ténylegesen előálló árszintek a finanszírozó számára ismertek.