

Nyilvános összefoglaló

1 A kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Calquence 100 mg kemény kapszula, 60x készítmény áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az R03DX10 ATC kódú benralizumab, mely **jelenleg támogatott**.

A **Calquence 100 mg kemény kapszula** készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolás: **7/b9. pont és 7/b12. pont**

17p delécióval vagy TP53 mutációval rendelkező, vagy IGVH mutációval nem rendelkező allogén transzplantációra alkalmatlan krónikus lymphoid leukemiában szenvedő betegek esetén, valamint azon betegek részére, akiknél legalább két immunokemoterápiás kezelést követően a relapszus vagy progresszió 12 hónapon belül következik be.

Olyan 17p delécióval vagy TP53 mutációval nem rendelkező krónikus lymphoid leukémiában (CLL) szenvedő betegek esetén, akiknél egy kezelési ciklust követően relapszus vagy progresszió következik be.

A **Calquence 100 mg kemény kapszula** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Calquence monoterápiában vagy obinutuzumabbal kombinálva a korábban nem kezelt krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

A Calquence monoterápiában olyan, krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak.

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Calquence 100 mg kemény kapszula, 60x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	AstraZeneca Kft, 1113 Budapest, Bocskai út 134-146.
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/20/1479/002
Forgalomba hozatal dátuma:	2020.11.05
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2020.11.05
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	New active substance (Article 8(3) of Directive No 2001/83/EC)
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022.12.06.-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), az ügyintézés során módosult 2023. január 30-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelelt a formai és tartalmi követelményeknek.

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett készítmény az alkalmazási előírásban szereplő indikációi közül az áremelés az alábbi támogatott indikációkat érinti:

17p delécióval vagy TP53 mutációval rendelkező, vagy IGVH mutációval nem rendelkező, transzplantációra alkalmatlan CLL kezelése vagy kemoimmunoterápiákat követő többbedvonalas kezelése a 7/b9. pont szerint:

A kemoimmunoterápiákat követő kezelésekre külön ajánlás nem érhető el, a legújabb ajánlások a 17del és TP53 mutáció esetében **nem javasolják a kemoimmunoterápiákat.**

A **17p delécióval vagy TP53 mutációval rendelkező** betegek esetében a nemzetközi gyakorlatban **első vonalban** az akalabrutinib ($\pm$ obinutuzumab), venetoklax + obinutuzumab, zanubrutinib, alemtuzumab $\pm$ rituximab, nagy dózisú metilprednizolon+rituximab, ibrutinib, obinutuzumab, idelalisib+rituximab és az ibrutinib+venetoklax célzott terápiákat említik. **Másod- és többbedvonalban** akalabrutinib, venetoclax $\pm$ rituximab, zanubrutinib, ibrutinib, alemtuzumab $\pm$ rituximab, duvelisib, nagy dózisú metilprednizolon+rituximab, idelalisib $\pm$ rituximab és lenalidomid $\pm$ rituximab adható.

Az immunglobulin nehézlánc (IGVH, Immunoglobulin heavy chain variable region) **mutációval nem rendelkező, rosszabb prognózisú betegek** esetén célzott kezelésként akalabrutinib+obinutuzumab, ibrutinib monoterápia vagy venetoklax+obinutuzumab vagy kemoimmunoterápiák: bendamusztin+rituximab (BR), fludarabin+ciklofoszfamid+rituximab (FCR), klorambucil+obinutuzumab vagy klorambucil+rituximab adhatók.

17p delécióval vagy TP53 mutációval nem rendelkező CLL másod- és többbedvonalas kezelése a 7/b12. pont szerint:

A nemzetközi gyakorlatban másod- és többbedvonalas kezelésként az akalabrutinib, zanubrutinib, venetoklax $\pm$ rituximab, venetoklax+obinutuzumab, klorambucil+obinutuzumab, idelalisib+rituximab kezelés, illetve ibrutinib vagy venetoklax monoterápia és kemoimmunoterápiák adhatók.

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A CLL kezelésére vonatkozó hazai irányelv vagy finanszírozási eljárásrend nem áll rendelkezésre.

CLL elsővonal: hazánkban tételes finanszírozással a kérelmezett akalabrutinib mellett ibrutinib (7/b9), illetve ha B sejt gátlás nem alkalmazható, venetoklax $\pm$ obinutuzumab (7/b13) adható. Célozható mutációt nem hordozó betegek esetében rituximab (7/b1), obinutuzumab (7/b8) és kemoimmunoterápiák is adhatók.

CLL másodvonal: a kérelmezett indikációban a target terápiák közül jelenleg az akalabrutinib mellett ibrutinib (7/b12 pont), venetoklax $\pm$ rituximab (7/b13. pont) támogatott. A venetoklax

monoterápia akkor adható, ha a B-sejt receptor jelút gátlás nem alkalmazható. Rituximab alapú kemoimmunterápiák szintén adhatók (7/b3).

Az akalabrutinibbel azonos feltételek mellett a 7/b9 és 7/b12-es tételes pontokon az ibrutinib támogatott.

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:¹

hatásmechanizmus: Az akalabrutinib a Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) egy szelektív inhibitora. A BTK jelátviteli molekulája a B-sejt antigén receptornak (BCR), valamint a cytokin-receptor útvonalnak. A B-sejtekben a Bruton-féle tirozin-kináz szignalizációja a B-sejtek túlélését és proliferációját eredményezi, és szükséges a cellularis adhaesióhoz, a sejtek mozgásához és a chemotaxisához.

alkalmazás módja: A Calquence szájon át történő alkalmazásra való. A kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni, mindennap megközelítőleg ugyanabban az időben, étellel vagy anélkül. A kapszulákat nem szabad szétrágni, feloldani vagy felnyitni, mert ez befolyásolhatja a gyógyszer felszívódását a szervezetbe.

dozírozás: A javasolt dózis naponta kétszer 100 mg akalabrutinib (ami 200 mg-os napi összdózisnak felel meg). A dózisintervallum megközelítőleg 12 óra. A Calquence-kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell folytatni.

a hatásosságot és a biztonságosságot jellemző legfontosabb információk:

Első vonalas kezelés:

Az akalabrutinib (ACA) és az akalabrutinib+ obinutuzumab (ACA+OBI) hatásosságát és biztonságosságát előzetesen nem kezelt CLL-s betegeknek az ELEVATE-TN nyílt, randomizált, aktív obinutuzumab+klorambucil (OBI+Chl) kezeléssel kontrollált, multicentrikus, fázis 3-as vizsgálatban elemezték.

A vizsgálatba 65 év feletti, vagy olyan 18-65 év közötti, aktív CLL-ben szenvedő betegeket vontak be, akik jelentős komorbiditásban szenvedtek, és 0-2-es ECOG státuszuk volt (n=535). A vizsgálatban a betegek közel 10%-a bírt TP53 vagy 17del mutációval, közel 60%-uk nem hordozott IGVH mutációt.

- PFS $HR_{ACA+OBI \text{ vs. } ChL}$: 0,10 [95%CI: 0,06; 0,17; $p < 0,0001$];

- PFS $HR_{ACA \text{ vs. } ChL}$: 0,20 [95%CI: 0,13; 0,30; $p < 0,0001$].

Az al csoportanalízisek minden csoportban az akalabrutinib-tartalmú terápia előnyét mutatták, az IGVH mutációt nem hordozó betegek alcsoportjában is.

A 2022-es ASCO konferencián poszter formájában² beszámoltak a vizsgálat 5 éves (58 hónapos) utánkövetéséről is:

- a PFS mediánját továbbra sem érték el, a 60 hónapos számított eseményráta a következők: 84% (ACA+OBI), 72% (ACA), és 21% (OBI+ChL);

- az OS mediánját sem érték el, a 60 hónapos számított OS arányok 90% (ACA+OBI), 84% (ACA), és 82% (OBI+ChL) voltak, az ACA+OBI vs. OBI+ChL összehasonlítás esetén az eredmény statisztikailag szignifikáns (OSHR: 0,55; $p = 0,0474$);

- az ORR újraértékelése során az ACA karokon szignifikáns ORR előnyt találtak: ACA+OBI 96% [95%CI: 92; 98] illetve ACA 90% [95%CI: 85; 94] kezelések javára az OBI+ChL 83% [95%CI: 77; 88] kezeléssel szemben ($p < 0.0001$ illetve $p = 0,0499$).

Relabáló/refrakter (R/R) CLL:

Az ASCEND nyílt, randomizált, kontrollált, multicentrikus, fázis 3-as vizsgálatban R/R CLL-ben szenvedő betegeknél az akalabrutinib hatásosságát a vizsgáló által választható idelalisib + rituximab (I-R) vagy bendmustin + rituximab (B-R) kezeléssel hasonlították össze ($n=310$). A betegek 18-25%-a hordozott 17del vagy TP53 mutációt, az IGVH mutációt nem hordozók aránya közel 80% volt.

A vizsgálat végső analízisekor³ 46 hónapos követési idő mellett az ACA karon a PFS mediánját még nem érték el, a PFS előny szignifikáns, a 42 hónapos PFS ráták 62% vs. 19%-nak adódtak. Az OS mediánját egyik karon sem érték el, a 42 hónapos OS ráták 78% vs. 65%-nak adódtak.

A nyílt, randomizált, kontrollált, multicentrikus, fázis 3-as ELEVATE-RR vizsgálatban az akalabrutinib és ibrutinib non-inferioritását igazolták, előzetesen kezelt, R/R CLL-ben szenvedő betegeknél ($n=533$).⁴ Az elsődleges végpont a 41 hónap medián követés után, független vizsgálók által értékelt PFS volt; ami igazolta a noninferioritást: HR:1,00 (0,79, 1,27); a medián PFS 38,4 hónap. A másodlagos végpontok a jelentős mellékhatásokat értékelték. Az akalabrutinib-kezelteknél statisztikailag szignifikáns különbség volt a pitvarfibrilláció/flutter incidenciájában az ACA javára (9,4 vs. 16%).

Biztonságosság:

Az 1040, **Calquence monoterápiával** kezelt betegnél a leggyakrabban jelentett ($\geq 20\%$) bármilyen fokozatú mellékhatás a fertőzés (66,7%), a fejfájás (37,8%), a hasmenés (36,7%), a véraláfutás (34,1%), a musculoskeletális fájdalom (33,1%), a hányinger (21,7%), a fáradtság (21,3%), a köhögés (21%) és a bőrkiütés (20,3%) volt. A leggyakrabban jelentett ($\geq 5\%$), ≥ 3 fokozatú mellékhatás a fertőzés (17,6%), leukopenia (14,3%), a neutropenia (14,2%) és az anaemia (7,8%) volt.

A 223, **Calquence kombinációs kezelést** kapó betegnél a leggyakrabban jelentett ($\geq 20\%$) bármilyen fokozatú mellékhatás a fertőzés (74%), a musculoskeletális fájdalom (44,8%), a hasmenés (43,9%), a fejfájás (43%), a leukopenia (31,8%), a neutropenia (31,8%), a köhögés (30,5%), a fáradtság (30,5%), az ízületi fájdalom (26,9%), a hányinger (26,9%), a szédülés (23,8%) és a székrekedés (20,2%) volt. A leggyakrabban jelentett ($\geq 5\%$), ≥ 3 fokozatú mellékhatás a leukopenia (30%), a neutropenia (30%), a fertőzés (21,5%), a thrombocytopenia (9%) és az anaemia (5,8%) volt.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

Mind az ESMO⁵ mind az NCCN⁶ a magas fokozaton ajánlja az elsővonalas akalabrutinib kezelést a TP53 vagy del(17p) mutációt hordozó betegek (ESMO IIIA és NCCN category 1A) a mutációt nem hordozó betegek esetében is (ESMO 1A és NCCN category 1A). Másod- és többedvonalban a TP53/del(17p) mutációtól függetlenül az ajánlás fokozata ESMO IA és NCCN category 1A.

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező arról nyilatkozott, hogy az áremelési kérelem kizárólag a publikus listaár megemelésére irányul.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonyasága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A kérelem áremelésre irányul, a készítmény publikus listaára az alábbiak szerint változna.

1. táblázat: A Calquence készítmények jelenlegi és kérelmezett termelői árai

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest (Ft, %)
Calquence 100 mg kemény kapszula, 60x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)

Forrás: Calquence társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Calquence készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérelmezi. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

A Kérelmező az áremelést nem indokolta.

Az áremelés eredményeképp a Calquence készítmény bruttó nagykereskedelmi áron számított egységköltsége XXX Ft/mg-ról XXX Ft/mg-ra emelkedne, ugyanakkor a kérelem alapján a kérelem kizárólag a listaár megemelésére irányul.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező a beadványban nem becsülte a készítmény várható forgalmát és betegszámát:

„Jelen kérelem kizárólag a listaár megemelésére irányul, az orvosszakmai és egészség-gazdaságtani megfontolások tekintetében a befogadást megalapozó eljárások releváns mellékletei irányadóak.”

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a készítmény 2022. október 1-jei finanszírozási kezdőnappal támogatott, érvényben lévő közbeszerzési eljárást a hatóanyagra vonatkozóan a TéF nem azonosított.⁷

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése éves terápiás költségen tehető meg.

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező nem készített becslést az áremelési kérelem támogatása esetén várható többlet-támogatáskiáramlásról.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

Az OGYÉI adatbázisa szerint az akalabrutinib más hatóanyaggal nem helyettesíthető.⁸ A Calquence készítmény az OGYÉI honlapján szereplő információk szerint hiányjelenségekkel nem érintett.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Tekintettel arra, hogy a kérelemhez egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított egészség-gazdaságtani limitációt, ugyanakkor felhívja a figyelmet, hogy az elemzés mellőzése kerülendő gyakorlat.

Az áremelési kérelem megalapozottságát megkérdőjelezi, illetve annak elbírálását jelentős mértékben nehezíti, hogy a Kérelmező nem mutatta be az áremelés indokát, illetve a kért áremelés mértékét alátámasztó háttérszámításokat, mely kerülendő gyakorlat. Ezen információk hiányában sem az áremelés okának, sem pedig a mértékének megalapozottsága nem megítélhető. A kérelem alapján nem állnak rendelkezésre az áremelés támogathatóságát alátámasztó információk.

7 Nemzetközi kitekintés

A NICE⁹ támogatja a az akalabrutinib monoterápia alkalmazását a del(17p), TP53 mutációt hordozó és a del(17p)/TP53 mutáció nélküli, FCR (fludarabin+cyclophosphamide+rituximab) vagy BR (bendamustin+rituximab) kezelésre alkalmatlan, még nem kezelt CLL betegek kezelésére, „commercial arrangement” keretei között. A kombinációs kezelésre a NICE ajánlása beadvány hiányában nem tért ki.

A CADTH^{10,11} R/R CLL-ben a költséghatékonyság igazolása esetén, első vonalas kezelésként a költséghatékonyság elfogadható szintre javítása és elfogadható budget impact mellett javasolta befogadásra.

Az SMC¹² PAS (patient access scheme keretében) javasolja az akalabrutinib támogatását.

A HAS első vonalban befogadásra javasolta a készítményt, kivéve azon betegek számára, akik citogenetikai prognózisa kedvező (nem hordoznak TP53 vagy del(17p) mutációt) és emiatt alkalmasak kemoimmunoterápiára. Másodvonalban csak a mutációt nem hordozó betegek számára javasolták. A HAS a készítmény terápiás értékét fontosnak (SMR Importante) véleményezte, azonban nem talált klinikai többletelőnyt az ibrutinibhez képest (ASMR V).¹³

Az NCPE¹⁴ a kérelmezett áron nem javasolta az akalabrutinib támogatását.

Az IQWIG értékelése¹⁵ alapján a másod- és többedvonalas kezelésben terápia hozzáadott klinikai előnye nem bizonyított 17p deléciónal vagy TP53 mutációval nem rendelkező, kemoterápiára alkalmas betegek, illetve a legalább 2 korábbi kezelésben részesült betegek körében, ugyanakkor jelentős hozzáadott klinikai előnyt valószínűsített a 17p deléciónal vagy TP53 mutációval rendelkező, kemoterápiára nem alkalmas betegek esetén. Az IQWIG a még nem kezelt CLL betegeknél nem állapított meg hozzáadott értéket az ibrutinib és az FCR terápiaikhoz képest, azonban a TP53/del(17p) mutációt nem hordozó, FCR kezelésre nem alkalmas betegeknél a BR vagy ChL+rituximab/obinutuzumab kezeléshez képest nem megállapítható mértékű többletelőnyt valószínűsített.¹⁶

8 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A hazai és nemzetközi ajánlások és elérhető irodalmi források alapján a Calquence készítmény nem helyettesíthető más gyógyszeres vagy nem-gyógyszeres kezelésekkel.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Calquence készítmény XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését nem indokolta, ugyanakkor megjegyezte, hogy a kérelem csak a publikus listaár megemelésére irányul.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Calquence készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna.

Az áremelési kérelem megalapozottságát megkérdőjelezi, illetve annak elbírálását jelentős mértékben nehezíti, hogy a Kérelmező nem mutatta be az áremelés indokát, illetve a kért áremelés mértékét alátámasztó háttérszámításokat, mely kerülendő gyakorlat. Ezen információk hiányában sem az áremelés okának, sem pedig a mértékének megalapozottsága nem megítélhető. A kérelem alapján nem állnak rendelkezésre az áremelés támogathatóságát alátámasztó információk.

Hivatkozások

¹ Calquence alkalmazási előírás: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_hu.pdf [2023-01-16]

² Sharman PJ, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik AP, Kamdar MK, Munir T és mtsai: Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 7539-7539
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539

³ Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Šimkovič M, Kriachok I et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. Hemasphere. 2022 Nov 14;6(12):e801.

⁴ Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452.

⁵ Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.

⁶ NCCN CLL guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ctl.pdf [2023-01-16]

⁷ NEAK kérelemre indított eljárások:

http://www.neak.gov.hu/data/cms1032665/Kozzetetel_gyogyszer_tapszer_2013_20230109.xls [2023-01-11]

⁸ OGYÉI Calquence helyettesíthetőség:

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=203765 [2023-01-16]

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/documents/final-appraisal-determination-document> [2023-01-16]

¹⁰ CADTH R/R CLL:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnRec_REDACT_EC_Pos_t17Nov2020_final.pdf [2023-01-16]

¹¹ CADTH CLL L1:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_REDACT_Post08Jan2021_final.pdf [2023-01-16]

¹² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-abb-smc2346/> [2023-01-16]

¹³ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310174/fr/calquence-100-mg-acalabrutinib [2023-01-16]

¹⁴ <https://www.ncpe.ie/drugs/acalabrutinib-calquence-hta-id-20063/> [2023-01-16]

¹⁵ IQWiG R/R CLL: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-87.html> [2023-01-16]

¹⁶ IQWiG CLL L1: https://www.iqwig.de/download/a20-103_acalabrutinib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [2023-01-16]