

## Nyilvános összefoglaló

### 1. A Kérelem tárgya és benyújtója

A kérelem a **Calquence 100 mg filmtabletta** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, meglévő indikációban:

7/b10.: „*Relapszáló vagy refrakter köpenysejtes lymphoma kezelésére javallott felnőtt betegeknél.*”

A készítmény hatóanyaga, az **L01EL02** ATC-kódú **akalabrutinib**, mely jelenleg támogatott az következő tételes finanszírozási pontokon:

- 7/b9.: „*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.*”
- 7/b12.: „*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 filmtabletta készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„*A Calquence monoterápiában olyan kiújult vagy refrakter köpenysejtes lymphomában (MCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban nem kezeltek BTK-inhibitorral.*”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

### 1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
<b>Kérelmezett indikáció alapján definiált</b>	Olyan R/R MCL-ben szenvedő felnőtt betegek, akik korábban nem részesültek BTK-inhibitor terápiában.	100 mg akalabrutinib BID	560 mg ibrutinib QD	OS, PFS, ORR, CR, életminőség, biztonságosság
<b>Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált</b>	R/R MCL-ben szenvedő felnőtt betegek			OS, PFS, ORR, CR, biztonságosság
<b>Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő</b>				PFS

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

### 2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az irányelvek alapján a kérelmezett indikációban ajánlott lehetőségként az akalabrutinib mellett felmerül még az ibrutinib ± venetoklax, a zanubrutinib és a lenalidomid + rituximab terápia.

### 2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett 7/b10. tételes ponton jelenleg egyedül az ibrutinib terápia támogatott, illetve pirtobrutinib terápia normatív 0%-os támogatással érhető el.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében az ibrutinib kezelés a komparátor terápia.

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. Relatív hatásosság

A Kérelmező nem járult hozzá a bemutatott indirekt elemzés nyilvánosságra hozatalához, azonban a következő eredmények publikus forrásból elérhetőek:

A kérelmezett terápia részére szignifikáns többletelőny adódott ORR (+9,3%) és CR (+14,9%) végpontokban és számtani – de nem szignifikáns - előny medián PFS (HR: 0,84) valamint medián OS (HR: 0,76) végpontokban.

A vizsgált nemkívánatos események közül szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető grade 3-4-es pitvarfibrilláció (-4,6%) és thrombocytopenia (-7,1%), valamint súlyos vérzés (-2,6%) gyakoriságában, illetve számszerű növekedés grade 3-4 anémia (+6,6%), neutropenia (+1,9%) és fejfájás (+0,7%) előfordulási gyakoriságában.

### 4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben MAIC indirekt összehasonlítás adatai kerültek felhasználásra. A végpontok közül egyedül a PFS került figyelembevételre.

## 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

### 5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a kiújult vagy refrakter köpenysejtes lymphómában szenvedő felnőtt betegek kezelésében alkalmazandó akalabrutinib hatóanyagú Calquence 100 mg filmtabletta költség-hatékonyságát vizsgálta egy költség-minimalizációs elemzés keretében, azon betegek esetén, akiket korábban nem kezeltek Bruton-féle tirozinkináz inhibitorral. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült. A választott elemzéstípus megfelelőnek tekinthető.

A Kérelmező az ibrutinib hatóanyagú Imbruvica 560 mg filmtablettát jelölte meg komparátorként.

## 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

A Kérelmező által választott komparátor készítmény a már támogatásban részesülő ibrutinib. Az elérhető evidenciák alapján nincs szignifikáns különbség a kérelmezett készítmény és a választott komparátor között, így a költség-minimalizációs elemzés a választandó módszertan a vizsgálat során.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során kizárólag az alkalmazási előírás alapján kalkulált direkt gyógyszerköltségeket figyelembe vette.

## 5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában definíciószerűen a komparátor eljárásával megegyező mértékű egészségnyereséget számszerűsít az akalabrutinib kezelés javára alacsonyabb költségek mellett egyéves időtávon.

## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 65 fő. A kérelmezett terápia piaci részesedésszerzését 40% - 50% - 60% - 66%-nak határozta meg. Ez alapján a bevonható betegek számát 26 – 33 – 39 – 43 főre becsülte a befogadást követő 4 évben.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelmezett akalabrutinib termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt éves terápiás költsége XXX Ft.

A komparátor ibrutinib termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt éves terápiás költsége XXX Ft.

A Kérelmező alapesetben a MAIC alapján meghatározott medián PFS érték szerinti 12,8 hónapos időtávra mutatta be az eredményeket. Ez alapján az akalabrutinib terápiás költsége XXX Ft, míg az ibrutinib terápiás költsége XXX Ft.

### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező az akalabrutinib kezelés befogadását követő négyéves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során az ibrutinib terápia leváltását feltételezte.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 4 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft megtakarítást eredményez a befogadást követő 4 évben.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a TEF által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon<sup>1</sup> helyett saját dokumentumsablont használt a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez. A Technológia-értékelő Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja a Strukturált

Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablon használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást, és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását.

#### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásosság vizsgálata indirekt módszerrel történt, ami inherensen bizonytalansággal terhelt. További potenciális limitáló tényező az akalabrutinib kar mintamérete, mely az illesztés után a kezdeti 124 főről 45-re csökkent, illetve bizonytalanság adódik a vizsgálatok elsődleges végpontjainak alacsony mértékű heterogenitásából. A RAY vizsgálat esetében az elsődleges végpont PFS volt, míg a többi bevont vizsgálatnál ORR.

#### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított az egészség-gazdaságtani elemzés konklúzióját érdemben módosítani képes limitációt.

#### 8. Konklúzió

A kérelmezett indikációban jelenleg elérhető támogatott terápia (ibrutinib), mellyel szemben az elérhető, alacsony evidenciaszintű tudományos bizonyítékok alapján a kérelmezett terápia esetén a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés végpontokban klinikai többletelőny nem igazolható.

A Kérelmező költség-minimalizációs elemzés keretében vetette össze a kérelmezett akalabrutinib hatóanyagú készítményt az ibrutinib hatóanyaggal. Az elérhető evidenciák alapján igazolt klinikai többletelőny hiányában azonos terápiás hatást feltételezett a komparátor terápiával.

A kérelmezett terápia bruttó fogyasztói áron kalkulált éves terápiás költsége alacsonyabb, mint a komparátor készítmény bruttó fogyasztói áron kalkulált éves terápiás költsége.

Az akalabrutinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.