

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya és benyújtója

A kérelem a Calquence 100 mg filmtabletta 60x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációban:

„A Calquence venetoklaxszal kombinálva, obinutuzumabbal együtt vagy anélkül adva a korábban nem kezelt krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) 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 venetoklaxszal kombinálva, obinutuzumabbal együtt vagy anélkül adva a korábban nem kezelt krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.”

A kérelem PICO struktúráját az alábbi táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

| | Populáció | Beavatkozás | Komparátor | Végpont |
|--|--|--|--|--------------------------------------|
| Kérelmezett indikáció alapján definiált | Korábban nem kezelt krónikus limfocitás leukémiában szenvedő felnőtt betegek. | Akalabrutinib: 100 mg BID (14 ciklus) + Venetoklax: 400 mg QD (3-14. ciklus, 20 mg dózissal kezdve) ± Obinutuzumab: 100 mg a 2. ciklus 1. napján, 900 mg az 1. vagy második napon, ezután 1000 mg a 2. ciklus 8. és 15. napján, majd a 3-7. ciklus első napjain. | <u>Alapeset:</u> Obinutuzumab: 1. ciklus 1. napján 100 mg, majd 900 mg az 1. vagy 2. napon. Ezután 1000 mg az 1. ciklus 8. és 15. napján, majd a további ciklusok 1. napjain (összesen 6 ciklus). Venetoklax: Dózisztitrálás az 1. ciklus 22. napjától a 2. ciklus 28. napjáig 20-ról 400 mg-ra, majd 400 mg QD a 12. ciklus utolsó napjáig. | OS, PFS, biztonságosság, életminőség |
| Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált | Korábban nem kezelt krónikus limfocitás leukémiában szenvedő vad <i>TP53</i> genotípusú felnőtt betegek. | Minden ciklus 28 napos. | <u>Kiegészítő eset:</u> Ibrutinib: 420 mg QD (15 ciklus) Venetoklax: Öt hetes dózisztitrálás a 4. ibrutinib ciklus 1. napjától 20 mg-ról 400 mg-ra, majd 400 mg QD a 15. ciklus utolsó napjáig. Minden ciklus 28 napos. | OS, PFS |
| Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő | | | | |

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

A TEF megjegyzi, hogy a kérelmezett indikáció alapján definiált PICO nem azonos a relatív hatásossági vizsgálatokban és az egészséggazdaságtani modellben alkalmazott PICO-val.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az indikációban a nemzetközi irányelvek alapján következő terápiák megfontolandóak: venetoklax + akalabrutinib ± obinutuzumab, venetoklax + obinutuzumab, akalabrutinib ± obinutuzumab, zanubrutinib monoterápia, venetoklax + obinutuzumab, venetoklax + zanubrutinib, venetoklax + ibrutinib, ibrutinib monoterápia, venetoklax monoterápia, akalabrutinib monoterápia, idealizib + rituximab. A választásnál fontos mérlegelni a betegség genetikai elváltozásait és az egyes terápiák biztonságossági profilját, tolerálhatóságát.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a venetoklax + obinutuzumab, ibrutinib monoterápia, akalabrutinib monoterápia és kemoimmunterápiás kezelések támogatottak, zanubrutinib monoterápiával kapcsolatban a befogadási eljárás folyamatban van (AT011/302/2023).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében alapesetben a venetoklax + obinutuzumab kezelés a komparátor terápia, kiegészítő esetben pedig az ibrutinib + venetoklax kombináció.

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

A kiegészítő eset komparátorválasztásának limitációja, hogy a kombináció befogadása jelenleg folyamatban van.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A relatív hatásossági eredmények az AstraZeneca által készített indirekt összehasonlításokból származtak, melyek nyilvánosságra hozatalához a Kérelmező nem járult hozzá.

Az összehasonlítás az alapeseti komparátorhoz (venetoklax + obinutuzumab) képest egyik végpontban sem igazolt szignifikáns hatásosságbeli különbséget sem a kettős (akalabrutinib + venetoklax), sem a hármas terápia (akalabrutinib + venetoklax + obinutuzumab) esetében.

A kiegészítő eset vizsgálatait alapján a hatásosságbeli különbség szintén nem igazolható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az AMPLIFY (AV, AVO), CLL13 (VO), CLL14 (VO), GLOW (IV) és CAPTIVATE (IV) vizsgálatok adatai kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a korábban nem kezelt krónikus lymphocytás leukaemiában szenvedő (CLL) felnőtt betegek kezelésében alkalmazandó akalabrutinib hatóanyagú Calquence filmtabletta 100 mg készítmény költség-hatékonyságát vizsgálta venetoklaxszal kombinálva, obinutuzumabbal együtt vagy anélkül adva. A költség-minimalizációs elemzés alátámasztására a Kérelmező egy egészség-gazdaságtani modellt nyújtott be, mely 28 napos ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (59,9 év) is figyelembe véve, élethosszig számol.

A tanulmányban az akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab kombinált kezelés (A+V±O) alapesetben a venetoklax + obinutuzumab (V+O) terápiával, illetve kiegészítő esetben az ibrutinib + venetoklax (I+V) kezeléssel kerül összevetésre.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

A Kérelmező az elemzés típusának megfelelően azonos terápiás hatást feltételezett a komparátor terápiákkal. Az egyes terápiák relatív hatásosságát, így a klinikai többletelőny hiányát egy nem publikált indirekt összehasonlítás mutatja meg.

Az erőforrás-felhasználási mintázatok az elemzésbe bevont készítmények alkalmazási előírásaiból, a fent említett klinikai vizsgálatokból, finanszírozói adatbázis-elemzésekből, valamint az Imbruvica filmtabletta nyilvános HTA összefoglalójából származnak.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a kezelések akvizíciós költségeit, a kezelések mellékhatásaival összefüggő költségeket, a követő terápiák költségét, az adminisztrációs költségeket, valamint a terminális ellátás költségeit. Az elemzés alapja egy „semi-Markov” típusú állapotmenet-modell.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített költség-minimalizációs elemzés az akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab (A+V±O) kezelést alapesetben a venetoklax + obinutuzumab (V+O), kiegészítő esetben az ibrutinib + venetoklax (I+V) kezeléssel vetette össze. Az elérhető evidenciák alapján igazolt klinikai többletelőny hiányában azonos terápiás hatást feltételezett a komparátor terápiákkal.

A kérelmezett terápia bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált éves terápiás költsége a kérelmezői alapesetben minimálisan alacsonyabb, mint az elsődleges komparátorként megjelölt V+O terápia költsége.

Kérelmező elemzése alapján az A+V terápia esetén az I+V kiegészítő komparátorral szemben a költséghatékonyság teljesüléséhez a Calquence filmtabletta termelői árának legalább XXX%-os csökkentése szükséges. Az A+V+O terápia esetén legalább XXX%-os termelői árcsökkentés mellett biztosított a költség-minimalizáció.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a kérelmezett indikációnak megfelelő teljes kezelt betegszám elvi maximuma 300 fő incidens beteg évente. Figyelembe véve az akalabrutinib kombinációs terápia XXX%, XXX%, XXX%, XXX%-os várható piaci részesedést, az 1., 2., 3., és 4. év végére a Calquence filmtablettával kezelt betegek száma XXX, XXX, XXX, XXX főre tehető.

A kérelmező a betegszám becslés forrásaként az Imbruvica filmtabletta nyilvános HTA összefoglalóját jelölte meg.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Calquence 100 mg filmtabletta készítmény nettó termelői ára XXX Ft, listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft, a gyógyszeres kezelés várható kúra költsége 14 cikluson XXX Ft, mely minimálisan több, mint 1 év.

A Kérelmező támogatási kérelmét kombinációs kezelésre nyújtja be, ahol a Calquence filmtabletta venetoklaxszal kombinálva, obinutuzumabbal vagy anélkül kerül alkalmazásra.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab (A+V±O) terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, mely magába foglalja a gyógyszerköltséget és az állapotváltozából adódó költségeket is. Ebből tisztán gyógyszerköltség beadással együtt XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft. A Kérelmező által becsült jelenlegi piac költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak.

Az AV és AVO kezelések adatait szolgáltató AMPLIFY vizsgálatban csak vad *TP53* genotípusú betegek vehettek részt, ahogy az alapeseti komparátorral történt összehasonlításhoz felhasznált CLL13 (VO) vizsgálatban is.

További limitáló tényező részben a vizsgálatok különböző beválogatási paramétereiből eredően a bevont populációk heterogenitása koreloszlás, egészségügyi állapot (ECOG/CIRS), betegség stádium és veseműködés terén.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés jelentős limitációja, hogy a Kérelmező a költségek között a direkt gyógyszerköltségeken túl az állapotváltozából adódó költségeket is elszámolja, így a követő terápiák költségeit is. A kezelés közvetlen költségein túlmutató költségek elemzésbe történő bevonása egy jól számszerűsíthető bizonytalansági tényező, mely a költséghatékonyság megállapítását bizonytalansággal terheli.

Az elemzést súlyosan limitálja, hogy a betegség progressziójában alkalmazott követő terápiák megoszlásáról nem elérhetőek el klinikai evidenciák. Emellett a Kérelmező becslése alapján az egyes kezelések követő terápiájának megoszlása jelentősen eltérő. A költséghatékonysági konklúzióra vonatkozóan a követő terápiák megoszlása kiugró érzékenységet mutat, tekintve, hogy a teljes kezelési költségen belül jelentős arányt képvisel ezen tétel.

Az egészség-gazdaságtani elemzés limitációja, hogy a kiegészítő eseti komparátor rendszer szinten jelenleg nem támogatott. Támogatási kérelmének elbírálása folyamatban van, így a valós kúra költséget és az általa ellátott betegkör méretének ismeretét nagyfokú bizonytalanság terheli. A komparátor választás a költséghatékonyság vonatkozásában egy jól számszerűsíthető, a konklúzió szempontjából jelentős tényező.

Az elemzés limitációjaként jelölhető, hogy az összehasonlításra kerülő terápiák relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok nem bizonyítják a kérelmezett készítmény non-inferioritását. Az érvényben lévő egészség-gazdaságtani szakmai irányelv előírja, hogy „az összehasonlított egészségügyi technológiák közötti legalább azonos mértékű egészségnyereség igazolásához szükséges, hogy az egészségnyereség becsléséhez használt végpont(ok)on a non-inferioritás bizonyított legyen.”

Az elemzés további limitációja, hogy a költség-minimalizációs elemzések során preferált 1 éves időtáv / kúrahossz helyett a költségek összehasonlítását a tanulmány 20 éves időtávon vizsgálja. Az időtáv megválasztása a költséghatékonyságra vonatkozóan egy jól számszerűsíthető, a konklúzió szempontjából nem jelentős tényező.

8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* nem igazolható az ibrutinib + venetoklax terápia alapeseti komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető OS és PFS végpontokon. Ezt alacsony evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

Az akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* nem igazolható az ibrutinib + venetoklax terápia kiegészítő eseti komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető OS és PFS végpontokon. Ezt alacsony evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

A Kérelmező költség-minimalizációs elemzés keretében vetette össze az akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab (A+V±O) kezelést alapesetben a venetoklax+obinutuzumab (V+O) kezeléssel, és kiegészítő esetben az ibrutinib + venetoklax (I+V) kezeléssel. Az elérhető evidenciák alapján igazolt klinikai többletelőny hiányában azonos terápiás hatást feltételezett a komparátor terápiákkal.

A benyújtott elemzés alapján a venetoklax + obinutuzumab (V+O) alapeseti komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. Ugyanakkor az ibrutinib + venetoklax (I+V) kiegészítő eseti komparátorral szemben a technológia a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. Hazai körülmények között a Calquence 100 mg filmtabletta termelői árának legalább XXX%-os csökkentése lehet szükséges az akalabrutinib + venetoklax (A+V) kezelés költséghatékonyságának igazolásához az ibrutinib+venetoklax (I+V) komparátorral szemben, annak kérelmezett, de még nem jóváhagyott árával számolva. Obinutuzumabbal együtt adva a Calquence 100 mg filmtabletta termelői árának legalább XXX%-os csökkentése lehet szükséges az akalabrutinib + venetoklax + obinutuzumab (A+V+O) kezelés költséghatékonyságának igazolásához az ibrutinib+venetoklax (I+V) komparátorral szemben, annak kérelmezett, de még nem jóváhagyott árával számolva.

A Technológia-Értékelő Főosztály által megfogalmazott limitációk figyelembevétele módosíthatja ezen konklúziót. Figyelembe véve ezeket, az akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab (A+V±O) alkalmazásával többletköltség és azonos egészségnyereség számszerűsíthető a venetoklax + obinutuzumab (V+O) és az ibrutinib + venetoklax (I+V) komparátorokkal szemben. Ezen alternatív scenárióban a kérelmezett technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony.

Az akalabrutinib kombinációs terápia társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- Az orvosszakmai bizonyítékok, valamint egészség-gazdaságtani elemzés célpopulációja eltérő
- az érintett betegkör jelenlegi elsővonalas terápiájának megoszlása, és annak jövőbeni változása



- a jelentős piaci részesedéssel becsült másodlagos komparátor terápiás költsége (tekintve, hogy támogatási kérelme elbírálás alatt van),
- a követő terápiák megoszlása, mely jelentősen eltérő összetételt mutat a Kérelmező számításaiban az egyes karok között.

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