

Nyilvános összefoglaló

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

A kérelmező a nevezett termék közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerekre vonatkozó speciális (tételes) támogatását kéri a következő új, létesítésre javasolt tételes indikációs ponton:

A Venclyxto hipometiláló szerekkel kombinálva olyan újonnan diagnosztizált akut myeloid leukémiában (AML) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak intenzív kemoterápiára.

A készítmény hatóanyaga, az L01XX52 ATC-kódú venetoklax, mely jelenleg támogatott a 7/b13. tételes ponton, krónikus limfoid leukémiában (CLL).

A **Venclyxto 100 mg filmtabletta** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallatok a következők:

- *AML: A Venclyxto hipometiláló szerekkel kombinálva olyan újonnan diagnosztizált akut myeloid leukémiában (AML) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak intenzív kemoterápiára.*

Az alkalmazási előírás szerinti indikációs kör és a létesítésre javasolt tételes pont szövegezése **megegyezik.**

Egyéb javallatok:

- *A Venclyxto obinutuzumabbal kombinálva, korábban nem kezelt krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.*
- *A Venclyxto rituximabbal kombinálva olyan CLL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már legalább egy kezelésben részesültek.*
- *A Venclyxto monoterápiaként javallott CLL kezelésére:*
 - *17p deléciót vagy TP53 mutációt hordozó, felnőtt betegek kezelésére, akiknél a B-sejt receptor jelút gátlás nem alkalmazható, vagy az eredménytelen volt, vagy*
 - *17p deléciót vagy TP53 mutációt nem hordozó, felnőtt betegek kezelésére, akiknél az immuno-kemoterápia és a B-sejt receptor jelút gátlás is eredménytelen volt.*

KérelemAT011/254/2021re vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Venclyxto 100 mg filmtabletta
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	AbbVie Kft.
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/16/1138/007
Forgalomba hozatal dátuma:	04/12/2016 A kérelmezett indikációban a forgalomba hozatal dátuma: 05/19/2021
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	A hatóanyag 2016-ban orphan státuszt kapott, melyet a forgalmazó kérésére 2019. márciusában visszavontak.
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023. február 6.-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023. február 24.-i véleményezési határidővel. A Kérelmező változatlan formában nyújtotta be a AT011/254/2021 (210616/1) NEAK regisztrációs számú, 2021. júniusában megfogalmazott kérelmét.

1. Előzmények

A Venlyxto 100 mg filmtabletta készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 210616/1 NEAK regisztrációs számmal 2021.07.01.-i érkezési, valamint 2021.08.13.-i véleményezési határidővel (TéF 93/21).

A korábbi kérelem a nevezett termék tételes finanszírozásban történő támogatását kérte, új, létesítésre javasolt tételes ponton, az alkalmazási előírás szerinti indikációs körrel megegyező indikációban.

A TéF 93/21-es értékelésének főbb megállapításai az alábbiak voltak:

A terápia, bár első vonalbeli kezelés, nem tekinthető kuratívnak, a progressziót lassító hatással rendelkezik. A pivotális fázis III-as, randomizált, kettősvak, placebó kontrollált, multinacionális Viale-A vizsgálat során összesen 431 beteget randomizáltak 2:1 arányban a venetoklax+azacitidin (n=286) vagy a placebo+azacitidin (n=145) karokra. A vizsgálatban olyan újonnan diagnosztizált AML-es betegek vehettek részt, akik az életkoruk vagy a társbetegségeik miatt nem részesülhettek intenzív kemoterápiában.

A venetoklax+azacitidin karon a medián teljes túlélés 14,7 hónapnak adódott [95%CI: 11,9-18,7], míg az azacitidin monoterápia esetén 9,6 hónap volt a túlélés mediánja [95%CI: 7,4-12,7]. OS HR: 0,66 [95%CI: 0,52-0,85], $p < 0,001$. A kompozit remissziót elérő betegek aránya 66,4% vs 28,3% volt a kombinációs kezelés javára. A venetoklax-szal kiegészített terápia esetében magasabb volt a transzfúziót nem igénylő (independens) betegek aránya.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a venetoklax + azacitidin terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,24 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsített az azacitidin komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 15 éves időtávon, így az ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa.

A feltételezett piaci részesedések alapján a Kérelmező által becsült, venetoklax+azacitidin kombinációs kezelésben részesíthető betegek éves száma 84, 103 és 125 fő a befogadást követő első 3 évben.

TÉB:

A készítmény első és eddig egyetlen TÉB tárgyalására 2021.09.08.-án került sor. A TÉB a készítmény az alábbi **feltételekkel javasolható támogatása** mellett döntött.

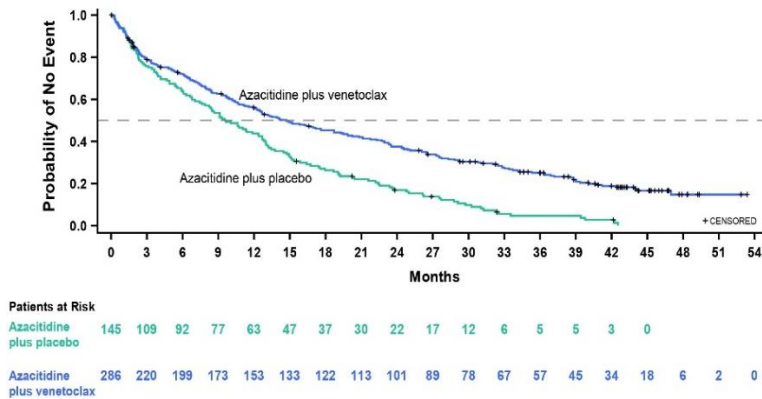
A készítmény társadalombiztosításba való befogadásáról 2022. december 5-én **elutasító határozat született.**

A jelenlegi beadvány a korábbi, 2110616/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest az alábbi kiegészítéseket tartalmazza:

A Kérelmező röviden ismertette a Viale-A vizsgálat hosszútávú után követésének poszteren bemutatott legfrissebb eredményeit:

43,2 hónapos medián követési idő mellett a teljes túlélés mediánja változatlan: 14,7 hónap [95%CI: 12,1; 18,7] vs. 9,6 hónap [95%CI: 7,4; 12,7]; OS HR: 0,58 [95%CI: 0,47; 0,72].

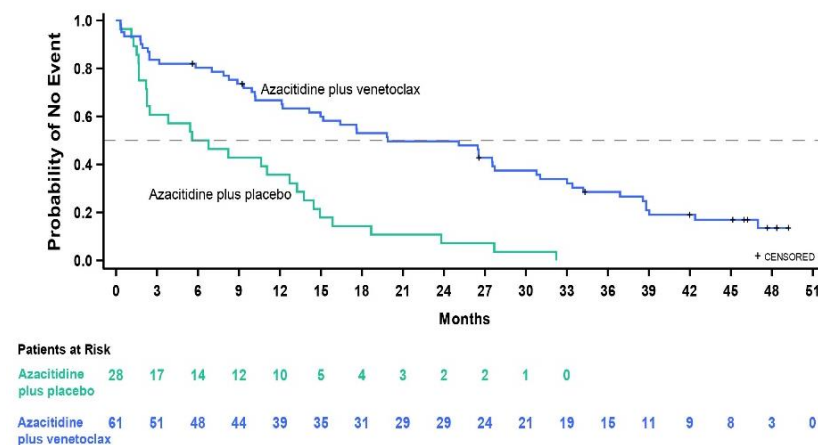
Figure 1. Overall Survival



1. ábra. A Viale-A vizsgálat frissített Kaplan-Meier görbéi az ITT populációban.

A túlélési előny az IDH1/2 mutációt hordozó betegek alcsoportjában volt a legmarkánsabb, 19,9 hónap [95%CI: 12,2; 27,7] vs. 6,2 hónap [95%CI: 2,3; 12,7]; OS HR: 0,314 [95%CI: 0,189; 0,522]; $p < 0,001$. (2. ábra)

Figure 2. Median OS reached for patients with IDH1/2 mutations treated with azacitidine plus venetoclax



2. ábra. A Viale-A vizsgálat frissített Kaplan-Meier görbéi az IDH1/2 mutációt hordozó betegek alcsoportjában.

Az adatvágás időpontjában 49 beteg részesült még vizsgálati kezelésben, 48-an venetoklax+azacitidint, 1 beteg pedig azacitidint kapott. A kompozit remissziót elérő betegek közül (CR+CRi) azok esetében,

- ahol az MRD $< 10^{-3}$, a Ven+Aza csoportban (n=69) a medián OS 34,2 hónapnak adódott [95%CI: 27,2; 44,0], az Aza (n=11) karon pedig 25,0 hónapnak [95%CI: 7,0; 39,8];
- akik esetében az MRD $> 10^{-3}$ volt, a Ven+Aza csoportban (n=96) a medián OS 18,7 hónapnak adódott [95%CI: 12,9; 23,5], az Aza (n=24) karon pedig 15,1 hónapnak [95%CI: 7,4; 26,1].

A Kérelmező a beadványban bemutatta a válasz megnövekedett időtartamát alátámasztó adatokat is, a medián DOR a követési idő növekedésével 17,5 hónapról [95%CI: 15,3; NB] 22,1 hónapra nőtt [95%CI: 16,7; 27,0].

A venetoklaxszal kiegészített azacitidin kezelés biztonságossági profilja hasonló volt az azacitidin monoterápiáéhoz, a leggyakoribb ($\geq 20\%$), a kezeléssel összefüggésbe hozható nemkívánatos események a hányinger (44,5% vs. 36,8%), a hasmenés (42,5% vs. 34%) és a székrekedés (43,8% vs. 39,6%) voltak. A 3-as vagy annál magasabb súlyossági fokozatú nemkívánatos események közül 10%-nál gyakrabban fordult elő a trombocitopénia (45,9% vs. 39,6%) és a lázas neutropénia (42,8% vs. 28,5%)

A Kérelmező a beadványban röviden ismertette a venetoklax kombinációs kezelés kedvező hatását a csontvelő transzplantációt követő kimenetek (HSCT) tekintetében is. Egy 301 beteget felölelő fázis 1/b vizsgálat utólagos elemzése szerint a betegek közel 10%-a vált alkalmassá HSCT-re, a 31 transzplantált betegből 22-en egy év elteltével is remisszióban voltak, 12 beteg esetében (40%) a remisszió 2 éven túl is fennállt. Egy 32 beteg adatait elemző másik vizsgálatban a HSCT-t követően egy évvel a betegek 69%-ánál a CR fennmaradt, az egyéves túlélés 77% volt, grade II-IV-es GVHD 44%-ban fordult elő. A túlélésben nem volt érdemi különbség a 60 év alatti és a 60 év feletti betegek között.

A Kérelmező a beadványhoz mellékelte a kaposvári kórház beteganyagának szakértői véleményben bemutatott elemzését. Az összesen 45 fő venetoklax+azacitidinnel kezelt beteg adatait értékelve az átlagos teljes túlélés 16 hónapnak adódott, a teljes válaszarány (CR+PR) 80% körüli.

Egészség-gazdaságtani szempontból a Kérelmező kiegészítő információkat ismertetett a terápia nemzetközi értékeléseinek állapotáról, illetve a 15 éves időtáv relevanciája mellett érvelt, melyet egy finanszírozói adatbázis-elemzés eredményire alapozott. Ez alapján a magyar AML-es betegek átlagéletkora 67 év körüli, szemben a költséghatékonysági elemzésben szereplő átlagos 75 éves korrall.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy publikus információk alapján a magyar átlagpopulációban a 67 éves korban várható élettartam, 14,94 év. Tekintettel az AML-es betegek egészségi állapotára a gazdasági elemzés 15 éves időtávja optimistának tekinthető.

Ezen túlmenően a Kérelmező bemutatta a 2022-ben benyújtott elemzés eredményeit, mely alapján a venetoklax + azacitidin terápia 15 éves időtávon 1,24 QALY többlet-egészségnyereséget biztosít XXX Ft többletköltség mellett az azacitidin terápiához képest. Az ICER értéke XXX Ft/QALY, mely alacsonyabb, mint a venetoklax+azacitidin kombinációs terápia esetén releváns, az egy főre jutó GDP háromszorosában meghatározott küszöbérték (XXX Ft/QALY).

A Kérelmező kiegészítette a költségvetési hatás elemzését is 4 évre, XXX-XXX-XXX-XXX-os piaci részesedés mellett a venetoklax + azacitidin terápiába bevonható betegek számát 84-103-125-135 főre becsülte. A venetoklax + azacitidin terápia bruttó költségvetési hatása XXX Ft és XXX-XXX-XXX Ft, melyből tisztán a venetoklax gyógyszerköltsége XXX-XXX Ft és XXX-XXX Ft a befogadást követő 4 évben, míg a kombinációs terápia befogadásának nettó költségvetési hatása XXX-XXX Ft és XXX-XXX Ft.

1. táblázat: Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	Y1	Y2	Y3	Y4
Kezelési költség első ciklus követő ciklus			XXX Ft XXX Ft	
Éves becsült új betegek száma	84	103	125	135
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Venclyxto támogató döntést követően) (Nagykereskedelmi áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (Venclyxto támogatás nélkül)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: Venclyxto társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

A TéF célzott irodalomkeresése az alábbi kiegészítő információkat azonosította a 93/21-es TéF értékeléshez képest

Egy izraeli tanulmányban a Ven+Aza kezelt (n=24), majd HSCT-n átesett betegek adatait hasonlították historikus kontrollokhoz. A becsült 12 hónapos nem-relapszus eredetű mortalitás 19,12% vs. 11,8% volt, a 12 hónapos becsült relapszusmentes túlélés 58% vs. 54%, a teljes túlélés 63% vs. 70% volt.

Egy amerikai centrum 169 betegen végzett retrospektív analízise szerint a Ven+Aza kezelés HSCT-t követő eredményei összemérhetők az intenzív kemoterápiás kezelés eredményeivel.

Az European Leukemia Net (ELN) 2022-es összefoglalója az intenzív kezelésre nem alkalmas betegek számára javasolja az azacitidin/decitabin és kisdózisú citarabin kezelések kiegészítését venetoklaxszal.

A TéF 93/21-es értékelése óta az alábbi külföldi technológia-értékelő testületek honlapján jelent meg állásfoglalás:

Az angol NICE 2022. február 2-án kelt állásfoglalása alapján a venetoklax+azacitidin kombinációs kezelést befogadásra javasolta, a kombináció túlélésben nyújtott előnye miatt, amennyiben a cég az árkedvezményt tartani tudja.

A német G-BA 2021. decemberében kelt döntése számottevő klinikai többletelőnyt valószínűsített (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen), mely főként a megnövekedett túlélésből és a transzfúziós independenciából származik, a komparátorhoz hasonló biztonságossági profil mellett.

A skót SMC 2022. március 4-én kelt állásfoglalása alapján befogadásra javasolta, Patient Access Scheme keretein belül elért árcsökkentés mellett.

A francia HAS 2021. szeptember 6-án kelt állásfoglalásában a venetoklax+azacitidin klinikai értékét jelentősnek, klinikai többletelőnyét közepesnek (ASMR III) véleményezte. A döntés okaként a javuló teljes túlélést, válaszarányt és transzfúziós dependenciát jelölték meg, azonban

kiemelték a fokozott mielotoxicitást (lázás neutropénia) és az életminőségi adatok tesztelési hierarchia miatt értékelhetetlen voltát, illetve a dózismódosításokból eredő bizonytalanságokat.

A kanadai CADTH 2022. október 18-án kelt állásfoglalásában feltételekkel befogadásra javasolta, a feltételek az alábbiak voltak: a kezelést csak a venetoclax+azacitidin toxicitási profilját ismerő orvos végezheti, illetve a cég tartani tudja az árcsökkentést. Kiemelték, hogy a venetoclax árának XXX%-os csökkentése sem lenne elegendő a költséghatékonyság igazolásához (az LDAC kezeléssel szemben), azonban a venetoclax és az azacitidin árának együttes XXX%-os csökkentése már igen.

2. Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei teljes mértékben megegyeznek a 220506/1-es NEAK regisztrációs számú, 2022. májusában benyújtott beadvánnyal és mellékleteivel, azonban azokhoz képest kiegészítő információt tartalmaznak.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a venetoclax+azacitidin terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* igazolható, mértéke nem meghatározható az azacitidin monoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt magas evidencia szintű, fázis III-as, alacsony torzítási kockázattal bíró klinikai vizsgálatból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kiegészítésként bemutatott evidenciák alapján bizonyos betegek esetében a venetoclax+azacitidin kezelés valós alternatíva lehet a HSCT-re való alkalmasság elérésére, a transzplantációt követően is megtartható remisszióval.

A venetoclax + azacitidin terápia a kiegészítő elemzés alapján költséghatékony terápiának tekinthető 15 éves időtávon, befogadásával többlet-támogatáskiáramlás várható.

A beadványban kiegészítésként bemutatott és a TéF célzott irodalomkeresése azonosított források a 93/21-es TéF értékelés konklúzióját érdemben nem befolyásolják. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem érdemi változtatás nélküli újbóli benyújtása kerülendő gyakorlat. A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI publikus weblapján elérhető ajánlásgyűjtemény szempontjait.

Az értékelés elkészültét követően a Kérelmező eljuttatott a TéF-hez egy összesen 7 hazai centrum adatait összefoglaló szakértői véleményt is, az összes allo-HSCT 50-60%-ának háttérében állt AML/MDS, (2021-ben 58 fő, 2022-ben 49 beteg), a VEN+AZA primer indukció aránya növekszik 2%-ról 16%-ra nőtt (összesen 2 év alatt 9 beteg). A TéF kiemeli, hogy a hazai betegek fiatalabbak, mint a Viale-A vizsgálat betegei (55 év), azonban az elemzés csak azokra a betegekre tért ki, akik esetében a klinikai válasz a HSCT-re való alkalmassághoz vezetett.