

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Imbruvica 420 mg filmtabletta 28x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő **új létesítésre javasolt** indikációs ponton:

„Az ibrutinib venetoklaxszal kombinálva a korábban nem kezelt, krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01EL01** ATC-kódú ibrutinib, mely jelenleg támogatott tételes támogatási kategóriában, az alábbi indikációs 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/b10.: Relapszáló vagy refrakter köpenysejtes lymphoma kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

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.

Az a Imbruvica 420mg filmtabletta 28x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az IMBRUVICA monoterápiaként relabáló vagy refrakter köpenysejtes lymphoma (mantle cell lymphoma - MCL) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

A monoterápiában vagy rituximabbal vagy obinutuzumabbal vagy venetoklaxszal kombinálva adott IMBRUVICA a korábban nem kezelt, krónikus lymphocytás leukaemia (chronic lymphocytic leukaemia - CLL) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

Az IMBRUVICA monoterápiaként vagy bendamuszinnal és rituximabbal kombinálva (BR) olyan, krónikus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak.

Az IMBRUVICA monoterápiaként olyan, Waldenström-féle macroglobulinaemia (WM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak, vagy az olyan betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akik nem alkalmasak kemo-immunoterápiára. Az IMBRUVICA rituximabbal kombinációban a WM-ben szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor		Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Korábban nem kezelt, krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek	A CLL kezelése esetén, venetoklaxszal kombinálva, az ibrutinibet monoterápiaként kell adni 3 cikluson keresztül (1 ciklus 28 napos), amit 12 ciklus ibrutinib plusz venetoklax követ.	Venetoklax+obinutuzumab A venetoklaxot összesen 12 cikluson keresztül kell adni; mely ciklusok mindegyike 28 napból áll; az első 6 ciklusban obinutuzumabbal kombinálva kell alkalmazni a venetoklaxot, ezt követően pedig 6 cikluson át monoterápiában.		PFS, OS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Korábban nem kezelt, krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek Unfit populáció (GLOW vizsgálat alapján és extrapoláció)	Ibrutinib+venetoklax: 420 mg/nap ibrutinib 15 cikluson keresztül, venetoklax: heti dózisemelés (napi 20-400 mg) az első 5 hétben a 4. ciklus 1. napjától kezdődően, majd napi 400 mg	Direkt összehasonlítás: A GLOW vizsgálat alapján Chlorambucil+obinutuzumab 6 ciklus, 0,5mg/testtömeg kg chlorambucil, 1000mg obinutuzumab	Indirekt összehasonlítás: Venetoklax+obinutuzumab+venetoklax: heti dózisemelés (napi 20-400 mg) az első 5 hétben az 1. ciklus 22. napjától kezdődően, majd napi 400 mg; obinutuzumab: 1000 mg az 1. (100 mg) és a 2. (900 mg) napon, 1000 mg az 1. ciklus 8. és 15. napján, majd 1000 mg a 2-6. ciklus 1. napján	PFS, OS
	Korábban nem kezelt, krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek Fit populáció (CAPTIVATE vizsgálat FD kohorsz és feltételezések)	u.a.	Direkt összehasonlítás: A CAPTIVATE vizsgálat alapján A vizsgálat egykarú volt, nem volt komparátor	Indirekt összehasonlítás nem elérhető	PFS, OS

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Korábban nem kezelt, krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek	Ibrutinib+venetoklax IBR: 420 mg/nap 15 cikluson keresztül, VEN: heti dózisemelés (napi 20-400 mg) az első 5 hétben a 4. ciklus 1. napjától kezdődően, majd napi 400 mg	Venetoklax+obinutuzumab VEN: Heti dózisemelés (napi 20-400 mg) az első 5 hétben az 1. ciklus 22. napjától kezdődően, majd napi 400 mg OB: 1000 mg az 1. (100 mg) és a 2. (900 mg) napon, 1000 mg az 1. ciklus 8. és 15. napján, majd 1000 mg a 2-6. ciklus 1. napján.	PFS, AMR
	Unfit populáció (GLOW vizsgálat alapján és extrapoláció)			
	Fit populáció (CAPTIVATE vizsgálat FD kohorsz és feltételezések)			

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 NCCN a megjelölt indikációban, azaz a del(17p)/TP53 mutáció pozitív és negatív krónikus limfoid leukémiában szenvedő betegek esetén elsővonalban, az alábbi preferált terápiás alternatívákat javasolja 1-es kategóriás ajánlással:

- akalabrutinib ± obinutuzumab
- venetoklax + obinutuzumab
- zanubrutinib

Valamint egyéb terápiás lehetőségként javasolja az ibrutinib + venetoklax kombinációs kezelést 2B kategóriás ajánlással.

Az ESMO 2020-as irányelve még nem tartalmazza az ibrutinib + venetoklax kombinációs terápiát.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a NEAK 2022 decemberében kiadott hematológiai tájékoztató levele alapján a venetoklax + obinutuzumab terápia a támogatott terápia. Amennyiben a venetoklax + obinutuzumab kombináció kontraindikált, úgy az ibrutinib hatóanyag alkalmazható.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a **venetoklax + obinutuzumab** 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. Hatásosság

A Kérelmező a GLOW pivotális klinikai vizsgálatokat mutatta be, melyekkel az ibrutinib+venetoklax kezelés hatásosságát és biztonságosságát hivatott alátámasztani.

A terápia kuratívnak minősül, valamint a betegség tüneteit csökkenti.

A vizsgálat nemzetközi, multicentrikus, fázis III, nyílt, randomizált elrendezésű volt, melybe krónikus limfoid leukémiában (CLL)/kis limfocitás limfómában (SLL) szenvedő betegeket válogattak be, akik nem kaptak korábban kezelést, és akiknek nem volt TP53 vagy del17p mutációjuk.

A GLOW vizsgálatba véletlenszerűen (1:1) osztották 2 kezelési karra a betegeket, melyben 420 mg ibrutinibet kaptak naponta egyszer *per os*, illetve emellé kaptak 12 ciklus venetoklaxot. A másik karon a betegek *iv.* obinutuzumabot és *per os* clorambucilt kaptak 6 cikluson keresztül. A vizsgálatoknak az elsődleges végpontja a PFS volt, az OS, ORR, CRR, MRD, és DoR a másodlagos végpontok közé tartozott.

Összesen 211 beteget randomizáltak a vizsgálatban, ahol 106 beteg került az ibrutinib+venetoklax (Ibr+Ven) karra, és 105 beteg a clorambucil+obinutuzumab (Clb+Ob) karra.

A GLOW (CLL3011) vizsgálatban a teljes populációban a kiterjesztett analíziskor (2021. augusztus 19.), a követési idő mediánja 34,1 hónap volt. Nem volt becsülhető a medián PFS az Ibr+Ven csoportban, és a medián PFS 23,66 hónap (16,62-26,05) a volt Clb+Ob csoportban, PFS HR 0,212 95% CI [0,129-0,349], $p < 0,0001$.

Egy kiterjesztett adatzárás keretében (2022.jan.17.) 38,9 hónapos követési időnél az ITT populációban a medián OS nem volt becsülhető az Ibr+Ven karon, és Clb+Ob karon sem (95% CI 42,02-NE), OS HR 0,582 (95% CI 0,286-1,187), $p = 0,1319$ volt.

A vizsgálat TéF által azonosított legfrissebb eredményeit 2022.dec.10.-én publikálták, ahol a követési idő 46 hónap volt. A PFS HR 0,214-nek adódott [95% CI, 0,138-0,334]; $p < 0,0001$), valamint az OS HR 0,487-nek [95% CI, 0,262-0,907]; $p = 0,0205$), így kijelenthető, hogy az Ibr+Ven szignifikánsan javította a teljes és progresszió mentes túlélést a Clb+Ob kezeléshez képest CLL elsővonalbeli kezelésként, bár a medián túlélés még nem becsülhető.

A vizsgálatban az Ibr+Ven csoportban 7 fő (6,6%) szenvedett el grade 5 fokozatú nemkívánatos eseményt, illetve a Clb+Ob csoportban 2 fő (1,9%). Az Ibr+Ven karon a betegek 68,9%-a szenvedett el grade 3/4 fokozatú nemkívánatos eseményt, illetve a Clb+Ob a betegek 67,6%-nál fordult elő. A leggyakrabban előforduló grade 3/4 nemkívánatos események a neutropénia (34,9% Ibr+Ven, és 49,5% Clb+Ob), az infekciók (15,1% Ibr+Ven, és 10,5% Clb+Ob), a diarrhea (10,4% Ibr+Ven, és 1,0% Clb+Ob) és a thrombocitopénia (5,7% Ibr+Ven, és 20,0% Clb+Ob) voltak.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló indirekt összehasonlításban a PFS és OS végpontban nem igazolódott többletelőny, azonban a TTNT végpontban az Ibr+Ven szignifikáns mértékben előnyösebb volt a Ven+Ob komparátorhoz képest, ennek klinikai jelentősége nem megítélhető.

A Kérelmező által benyújtott hálózati MAIC (matching-adjusted indirect comparison) célja az volt, hogy összehasonlítsa az Ibr+Ven hatékonyságát a Ven+Ob kombinációs terápiával a krónikus limfoid leukémia (CLL) kezelésében. Az analízisbe olyan vizsgálatok betegeit vonták be, akiknél a CLL diagnózisa megerősítést nyert, és akik nem részesültek korábban terápiában. Az NMA főbb végpontjai a PFS, OS és a TTNT voltak.

A korábbi kezelésben nem részesülő betegek összehasonlításának eredményeit a GLOW és a CLL4 klinikai vizsgálatok populációiból származó adatok alapján adták meg. Az Ibr+Ven kezelés nem javította szignifikáns mértékben a PFS-t és az OS-t a Ven+Ob kezeléshez képest miután alkalmazták a CLL4 vizsgálat kivonási kritériumait az illesztett összevetéshez. A base case scenárióban a PFS HR 0,50 (95% CI: 0,22-1,12; $p=0,091$), OS HR 0,47 (95% CI: 0,15-1,41; $p=0,1768$). Emellett az Ibr+Ven kezelés szignifikáns mértékben javította a TTNT időt a Ven+Ob terápiához képest HR 0,23 (0,07-0,74; $p=0,0141$).

Érdemes megjegyezni, hogy biztonságosság tekintetében nem történt összevetés a MAIC-ban.

A TéF megállapítja, hogy a minimálisan szükséges kezelési idő (MSZKI) és a minimálisan kezelni szükséges betegszám az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem számítható.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező a fentebb ismertetett GLOW vizsgálaton kívül a CAPTIVATE klinikai vizsgálat FD (Fixed Duration) kohorsz populációját használta fel az egészség-gazdaságtani elemzéséhez. A CAPTIVATE egy fázis II vizsgálat, mely az ibrutinib + venetoclax kombinációs terápia hatásosságát mérte korábban nem kezelt CLL-ben szenvedő betegek esetében. A vizsgálat két kohorszból áll: FD (Fixed-Duration) kohorsz, $n=159$ beteg; és MRD (minimal residual disease) kohorsz, $n=164$ beteg. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes válasz a CR (Complete Response) volt, a másodlagos végpontok közé tartozott az OS, PFS, és az uMRD (undetectable minimal residual disease).

A 17del mutációval nem rendelkező betegek esetében a CR 56% (95% CI, 48-64; $p<0,001$) volt. Ugyanezen csoportban uMRD ráta 76% (95% CI, 69-84) volt a vérben, és 62% (95% CI, 54-70) volt a csontvelőben. A medián követési idő 27,9 hónap volt. A vizsgálatok által becsült 24 hónapos PFS 96% (95% CI, 91-98) volt a 17 del mutáció nélküli alcsoportban, illetve a 24 hónapos becsült OS 98% (95% CI, 93-99) volt.

A Kérelmező által a TéF-nek eljuttatott jelentésben frissített adatokat közölnek a CAPTIVATE vizsgálatból az FD kohorszra vonatkozóan. Az adatzárás dátuma 2022. október 17., ahol a medián követési idő 49,8 hónap volt. A CR-arányok a del 17p mutáció nélküli alpopulációban 58,8% (95% CI: 50,6-67,1). Az IRC-értékelés eredményei általánosságban összhangban voltak

a vizsgálói értékelésekkel. A 48 hónapkor a PFS aránya a vizsgálói értékelés szerint 80,4% a del 17p nélküli alanyok esetében. Az IRC értékelés szerinti PFS-re vonatkozó eredmények általánosságban összhangban voltak a vizsgálói értékelésekkel. A hosszú távú követés során az FD-kohorsz összes kezelt populációjában összesen 4 halálesetet figyeltek meg, melyek közül 1 az elsődleges elemzés óta történt. A 48 hónapos OS-arány 97,7% a del 17p nélküli alanyok esetében.

A leggyakoribb grade 3/4 nemkívánatos események a neutropenia (33%), a hipertenzió (6%), és a neutrophil szám csökkenés (5%) volt. Egy végzetes nemkívánatos esemény (hirtelen halál) történt az ibrutinib bevezető szakaszban. Súlyos nemkívánatos esemény 36 betegnél történt (23%).

A Kérelmező a 4.1. fejezetben ismertetett GLOW és CAPTIVATE vizsgálaton kívül a 4.2. fejezetben ismertetett MAIC-ot használta fel az egészség-gazdaságtani elemzéséhez.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az *ibrutinib* + *venetoklax* (Ibr+Ven) terápia alapesetben a *venetoklax* + *obinutuzumab* (Ven+Ob) terápiával kerül összevetésre felnőtt betegek korábban nem kezelt krónikus limfocitás leukémiája (1L CLL) indikációban. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata.

A gazdasági elemzést az ibrutinib forgalomba hozatali engedélyben is szereplő CAPTIVATE vizsgálat FD kohorszát és a GLOW klinikai vizsgálat mintáját alapul véve készítették el. A modell eredményei a CLL unfit, illetve fit betegek alcsoportjára külön-külön is bemutatásra kerül, azonban a költséghatékonysági eredmények összesítve is elérhetők. A del(17p)/TP53 mutációval rendelkező betegek nem jelennek meg a modellben. Az elemzés 4 hetes ciklusokban kalkulál, különböző időtávon az unfit (12 év) és fit (21 év) csoportokban, tehát a betegkör medián életkorát (unfit populáció: 71 év; fit populáció: 58 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági bemeneti adatai az unfit populációban a GLOW klinikai vizsgálatból (CLL3011), a fit populációban a CAPTIVATE vizsgálat (PCYC-1142-CA) FD kohorszából származnak. Az eredmények az egyes alcsoportokra külön meghatározásra kerültek. A modellben a *teljes túlélés* (OS) kétféle megközelítés mentén értékelhető. A semi-Markov modell szerint, mely négy egészségi állapotból épül fel (1L PFS, 2L PFS a Refrakter/Relapszus CLL-ben, 2L-t követő túlélés és halál), az R/R CLL-ben bekövetkező események kockázatának inputjai a RESONATE (PCYC-1112) klinikai vizsgálatból származnak. A teljes túlélést PFS-ből, valamint az *éves halálozási rátából* (AMR) számítják. A másik megközelítés, az OS becslése particionált túlélési megközelítés szerint (1L CLL vizsgálatából számított OS). A *progressziómentes túlélés* (PFS) unfit populációban

mindkét megközelítés szerint Kaplan-Meier (KM) görbékkel származtatott standard és rugalmas túlélési analízis alapján az I+V görbéhez viszonyított HR értékekből becsülték MAIC módszertant alkalmazva. Fit populációt feltételezések mentén értékelték. A hasznossági értékeket szekunder forrásokból származtatják. Az erőforrás-felhasználási mintázatok NEAK finanszírozói adatbázis-elemzésekből, járóbeteg-ellátó és HBCs adatbázisokból származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani eredményeket súlyozottan adták meg a fit és unfit betegkörre. A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az Ibr+Ven terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,24 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Ven+Ob komparátorral szemben az alapesetben bemutatott eltérő időtávokon, ami az unfit populációban 12 év, a fit populációban 21 év. Ennek megfelelően az Ibr+Ven terápia alapesetben számított alcsoportok előfordulási arányaival (40%-60%) súlyozott ICER-e XXX Ft /QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

Az Ibr+Ven terápia unfit populációban alapesetben bemutatott eredményeiből számított ICER-e a releváns küszöbérték alatt van, míg a fit populációban nem tekinthető költség-hatékonyak. Az irányadó küszöbérték mindkét alcsoportban a GDP másfélszeresében meghatározott. A releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX% unfit populációban a mg-onkénti bruttó nagykereskedelmi áron számítva.

A többlet-egészségnyereség forrása a betegség unfit populációban az 1L progresszió előtti állapotában eltöltött időből, míg a terápia legmagasabb költség-tételei között az első vonalban alkalmazott gyógyszerakvizíciós költségek jelennek meg. Mivel hatásosságban fit populációban nem mutatható ki eltérés a jelenleg elérhető evidenciák alapján a két terápia között, ezért a betegcsoportban az Ibr+Ven csoportban meghatározott előny a Ven+Ob kezelésben főként a nemkívánatos események elkerüléséből adódik.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező epidemiológiai forrásokból, valamint a CAPTIVATE FD kohorszából, és szakértői vélemény alapján becsült adatokat használt fel, mely alapján a teljes kezelt incidens betegszám évente 300 fő CLL betegkörben, ebből a del17p és TP53 mutációval nem rendelkező betegek száma 264 fő. Az Ibr+Ven terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 60 – 90 – 120 és 180 főre tehető, a terápia piaci részesedése XXX%.

A betegszámok pontos meghatározása a fit és unfit betegcsoportokban, valamint a mutációs státuszbesorolás definitív BNO kódok és megfelelő evidenciaszintű hazai populációs adatok hiányában nem lehetséges.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Imbruvica listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Az Ibr+Ven ciklusonkénti (28 nap) költsége a GLOW

vizsgálatból számított RDI-vel súlyozva átlagosan XXX Ft, mely a teljes 15 ciklus alatt XXX Ft. Az ibrutinib gyógyszerköltsége a teljes kúra alatt XXX Ft, a venetoklax költsége XXX Ft.

Az alkalmazási előírás alapján számított kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett az Ibr+Ven teljes gyógyszeres kezelésének várható költsége az első évben XXX Ft, a második évben XXX Ft. A Ven+Ob gyógyszeres kezelés költsége a teljes kúra alatt XXX Ft, ebből a venetoklax terápia költsége XXX Ft, míg az obinuzumabé XXX Ft. A Kérelmező kiszámította az ibrutinib monoterápia költségét is a vizsgált 15 ciklusban, ennek költsége XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A költségvetési hatás elemzésben a terápiás területen az Ibr+Ven kombinációt, a Ven+Ob hatóanyagkombinációt, valamint az ibrutinib monoterápiát tekintette relevánsnak. A TéF által számolt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, Ibr+Ven terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX - XXX - XXX - XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, ez tisztán gyógyszerköltség.

A teljes piacon a becsült bruttó támogatáskiáramlás a befogadást követő évekre XXX - XXX - XXX és XXX Ft.

A Ven+Ob komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás teljes összege befogadást követő 1-4. évre a TéF kalkulációja alapján XXX Ft. A 3-4. évben a teljes piacon mutatózó csökkenő nettó támogatáskiáramlás a Ven+Ob kombinációs és ibrutinib monoterápián lévő betegek számának vélelmezett visszaeséséből adódik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelem legfőbb limitációja, hogy a kérelmezett indikáció populációja nem feleltethető meg teljeskörűen az evidenciák által bemutatott populációknak, ugyanis a GLOW vizsgálatba kizárási kritérium volt a 17del/TP53 mutáció, illetve a CAPTIVATE vizsgálatba az FD kohorszba nagyrészen 17 del (előfordulása:13%) és TP53 (előfordulása:10%) mutáció nélküli betegeket választottak be.

A költséghatékonysági elemzés fit vs. unfit alpopulációk szerint vizsgálja a betegpopulációkat, azonban a fit alpopuláció esetén nem érhető el direkt vagy indirekt módon elkészített összehasonlítás elemzés, mely a relatív hatásosság megítélését alpopuláció-szerinti bontásban jelentős bizonytalansággal terheli.

A benyújtott elemzés a CLL elsővonalas kezelésére vonatkozik, azonban nem tartalmazza a TP53 vagy del17p mutációt hordozó betegek alcsoportját. Bár ezen betegek számára ibrutinib jelenleg is támogatott a 7/b9-es tételes pont szerint, azonban ez nem a kérelmezett kombinációs terápiára, hanem monoterápiára vonatkozik, így ebben a betegkörben a bemutatott evidenciák alapján a kérelmezett kombináció relatív hatásossága nem ítéltető meg.

A Kérelmező által benyújtott MAIC elemzésben a GLOW klinikai vizsgálat 34,1 hónapos követési időnél mért adatokat használták fel, melynél elérhetőek már frissebb eredmények is, ezért a MAIC eredményei korlátozottan használhatók fel döntéshozatali célra.

A MAIC célpopuláció meghatározásában felmerülnek bizonytalanságok, ugyanis az indirekt összevetésben a GLOW klinikai vizsgálatba bevontak ECOG 0-2 státuszú betegeket, míg a CLL4 vizsgálatba ECOG 0-3 státuszú betegek is bevonásra kerültek, emellett a CLL4 vizsgálatba bevontak 17 del mutáció pozitív betegeket, mely kizáró kritériumnak minősült a GLOW vizsgálatban.

A GLOW klinikai vizsgálatban a bevont betegek összesen 5,7%-nál történt nagyobb protokoll deviáció.

A GLOW vizsgálatban a kiterjesztett adatzáraskor (2021.aug.19.) az OS adatok éretlenek voltak, valamint az Ibr+Ven kezelés nem javította szignifikáns mértékben a teljes túlélést.

A CAPTIVATE vizsgálatban több protokoll módosítás történt, melyek csökkentik a vizsgálat robusztusságát és növelik a torzítási kockázatot. Ezek közé tartozik, hogy a 2019 szeptemberi módosítások keretében hosszabbították meg a vizsgálatot, ekkor tisztázták az elsődleges analízis idejét, és ekkor került tisztázásra az újrabevetett terápiák alternatívái és hossza, valamint ekkor került tisztázásra az újrabevetett ibrutinib monoterápiára adott válasz, mint egy feltárási végpont.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a terápiás szekvencia nem zárja ki, hogy az ibrutinib+venetoklax kezelés mellett jelentkező progresszió esetén a beteg ibrutinib monoterápiában részesüljön.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés egyik legfőbb limitációja, hogy a költséghatékonysági eredmények bemutatása karakterisztikában jelentősen eltérő betegcsoportokra vonatkozóan összesítve történt. Az összehasonlíthatóságban az egyes szempontok kiemelt szerepet kapnak (kemoimmunterápiára (pl. FCR) alkalmas a beteg, kreatinin clearance [CrCl] <70 ml/perc, kumulatív betegségértékelő skála [Cumulative Illness Rating Scale, CIRS] pontszám >6, ECOG PS <2, életkor (<65 vs ≥65 év), életkor (<70 vs ≥70 év), egyéb életkori határ kreatinin clearance [CrCl], kumulatív betegségértékelő skála [Cumulative Illness Rating Scale, CIRS], ECOG pontszám, egyéb szempontok). Mivel a két populáció ezen paraméterek mentén jelentős eltérést mutat, a terápia hatékonysága lebontható a két populációra, az eredmények kizárólag az unfit populációban mutatkoznak költséghatékonynak.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a fit populáció hatásossági adatai hiányosan elérhetők, a populációs eredmények az elemzés alapeseti konklúziójában sem költséghatékonynak. A limitáció valószínűleg jelentős mértékű, hiszen a fit populációban mért PFS hatásossági adatok éretlenek és nem alkalmasak a Ven+Ob komparátorral való összevetésre.

A nemkívánatos eseményeknél alkalmazott CLL14 vizsgálat betegköre nem feleltethető meg teljesen a kérelemben definiált fit és unfit populációval, ugyanis ebben a del(17p) vagy TP53 mutációval rendelkező betegek is megjelennek, ezek korrekciója a hivatkozott cikk adatai alapján nem történt meg. Ezen felül egyes megoszlások nem reprodukálhatók, a betegkörök

pedig nincsenek elkülönítve. A limitáció nem számszerűsíthető és a TéF ellenőrző számításai alapján az unfit populációban önmagában vélhetően nem jelentős, azonban a fit populációban az egészségnyereség jelentős része a nemkívánatos események elkerüléséből származik, így ezen betegkörben nem kellőképpen alátámasztott a költség-hasznossági elemzés alkalmazása.

A beadványban a kérelmezett populációk részarányát meghatározó becslés alapjául szolgáló szakértői vélemény nem került teljeskörűen bemutatásra a hatályos egészség-gazdaságtani irányelv szerint.

Az elemzést limitálja, hogy a betegség progressziójában alkalmazott követő terápiák megoszlásáról korlátozottan elérhetők a klinikai evidenciák, az alcsoport bontásban a megoszlásra vonatkozóan a TéF nem azonosított releváns forrást. A bemutatott limitáció az elemzés keretei között klinikai adatok hiányában nem számszerűsíthető, azonban hatása jelentős lehet, ami főleg a Ven+Ob kar költségeit növeli meg.

A kérelemben bemutatott értékhez képest nagyfokú eltérést mutat a NICE TA663 értékelésében mutatott progressziót megelőző kezelés nélküli állapotában mért hasznosságérték. Az azonosított limitáció számszerűsíthető, de a konklúzióra nézve nem jelentős.

Az elemzést felhasználhatóságát limitálja, hogy a CAPTIVATE vizsgálatban elsődleges végpontként mért teljes válaszadási arány (CRR) nem építették a modellbe, így ennek eredménye nem értékelhető a komparátor terápiával összehasonlítva. A limitáció nem számszerűsíthető, az egészségnyereségre van hatással.

8. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS, a német IQWiG, az egyesült államokbeli ICER Review Intézet nem vizsgálta a készítményt a kérelmezett indikációban.

A kanadai CADTH HTA irodánál pedig a Kérelmező indítványozta a befogadási kérelmet 2023.03.09.-én, azonban a kérelmezett indikáció tartalmazta a 17p delécióval rendelkező alpopulációt is.

A skót SMC HTA irodánál folyamatban van az értékelés a kérelmezett indikációban.

Az ír NCPE 2022.09.02.-án kelt állásfoglalásában röviden értékelték az ibrutinibet, melyben teljeskörű HTA elemzést javasolnak a költséghatékonyság megítéléséhez. A Kérelmező benyújtotta az irodának a teljes beadványt 2023.02.14.-i dátummal.

A brit NICE irodánál folyamatban van az értékelés a kérelmezett indikációban. Az értékelés publikációjának várható dátuma 2023.05.31.

9. Konklúzió

„A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **az ibrutinib+venetoklax** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem igazolható a venetoklax+obinutuzumab** terápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS végpont**on. Ezt közepes evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.”

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, elsősorban választékbővítő szerepe lehet.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az Ibr+Ven alkalmazásával CLL betegekre az alapeseti súlyozott eredményekkel költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített a Ven+Ob komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában, valamint az alcsoporthoz számított költséghatékonysági eredmények bizonytalansága miatt nem tekinthető megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a Ven+Ob komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron a súlyozott inkrementális eredmények tekintetében költséghatékony. Azonban a költség-hasznossági elemzés alkalmazása kizárólag unfit populációban tekinthető megalapozottnak, fit populációban nem kellőképp alátámasztott. Alcsoporthoz mentén vizsgálva a terápia az unfit betegkörben költséghatékony, fit betegkörben nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között mg-onként bruttó nagykereskedelmi áron legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a Ven+Ob költséghatékonyságának igazolásához a fit alcsoporthoz. Az Ibr+Ven társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

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

- Az orvosszakmai bizonyítékok, valamint egészség-gazdaságtani elemzés célpopulációja eltérő
- A Kérelmező nem nyújtott be elengedő evidenciát a fit alpopuláció esetén történő relatív hatásosság megítélésének megállapításához
- Tisztázatlan a mutációs státuszok szerepe, ugyanis a kérelmezett indikáció magába foglalja a mutációval rendelkező alcsoporthoz, azonban ezen alcsoporthoz vonatkozó eredményességi adatok és mutatók korlátozottan elérhetők a benyújtott evidenciákból