

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Cabometyx 20 mg filmtabletta 30x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött (EÜ100) támogatását kéri az alábbi, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A CABOMETYX monoterápiában a hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiket korábban már szorafenibbel kezeltek.”

A készítmény hatóanyaga, az L01XE26 ATC-kódú kabozantinib, mely jelenleg az EÜ100 37/b ponton támogatott.

A Cabometyx 20 mg filmtabletta 30x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallatok a következők:

„Vesesejtes carcinoma (RCC)

A CABOMETYX előrehaladott vesesejtes carcinomában (RCC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott az alábbi esetekben:

- még nem kezelt, közepes vagy nagy kockázatú betegségben szenvedő betegek (lásd 5.1 pont)
- korábbi, vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiában részesült betegek

A CABOMETYX nivolumabbal kombinációban adva előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A CABOMETYX monoterápiában a hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiket korábban már szorafenibbel kezeltek.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	CABOMETYX 20mg filmtabletta, 30x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Ipsen Pharma
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/16/1136/002
Forgalomba hozatal dátuma:	2016.09.09.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia Megjegyzés: A készítmény első indikációját (RCC) ún. gyorsított eljárás keretében engedélyezték (Accelerated assessment). A kérelmezett indikációt 2018.11.18-án engedélyezték.
A készítmény speciális jellemzője:	-
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022.01.05-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022.01.24-i véleményezési határidővel. A kérelem a korábbi, 201217/4 NEAK regisztrációs számú, 2021-ben megfogalmazott kérelemhez képest az alábbi módosításokat tartalmazta: - a Kérelmező kísérőlevélben nyilatkozik arról, hogy elfogadja a TéF, a TÉB és a NEAK készítménnyel kapcsolatos állásfoglalásait, - bemutatásra kerültek az irányelvek frissített ajánlásai, valamint post-hoc elemzés eredményei - frissítésre került az egy főre jutó GDP háromszorosából képzett küszöbérték, - a költségvetési hatáselemzés 4 éves időtávon kiegészítésre került.

2. Előzmények

A **CABOMETYX 20mg filmtabletta, 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 191217/9 NEAK regisztrációs számmal 2020.01.06-i érkezési, valamint 2020.02.18-i véleményezési határidővel.

A korábbi kérelem a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kérte a következő új, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A CABOMETYX monoterápiában a hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiket korábban már szorafenibbel kezeltek.”

A készítmény **első TÉB** tárgyalására **2020.05.27**-én került sor.

A készítmény **második TÉB** tárgyalására **2020.07.02**-án került sor.

A kérelem újra beadása 2021.01.05-én érkezett a TéF-re, 2021.02.17-i véleményezési határidővel (201217/4 NEAK regisztrációs szám, 4/21 TéF regisztrációs szám).

A jelenlegi beadvány a korábbi 201217/4 NEAK regisztrációs számú, 2021-ben megfogalmazott kérelemhez képest az alábbi módosításokat tartalmazta:

- a Kérelmező kísérőlevélben nyilatkozik arról, hogy elfogadja a TéF, a TÉB és a NEAK készítménnyel kapcsolatos állásfoglalásait,
- frissítésre került az egy főre jutó GDP háromszorosából képzett küszöbérték,
- a költségvetési hatáselemzés 4 éves időtávon kiegészítésre került.

3. Összefoglaló vélemény

3.1. Orvosszakmai szempontok

Az előző kérelem benyújtása óta a terápiás területen az orvosszakmai szempontokat érintő új információk jelentek meg: frissültek az irányelvek ajánlásai, megjelentek a CELESTIAL vizsgálat post-hoc elemzéseinek eredményei.

A Kérelmező az alábbiak szerint bemutatta a 2021-ben megjelent **új irányelvek** kezelésre vonatkozó főbb ajánlásait.

A 2021-es szakmai ajánlások (mind az ESMO¹, mind az NCCN²) már az atezolizumab + bevacizumab kezelést jelölik meg az előrehaladott HCC standard vagy preferált terápiájaként (I, A evidencia; MCBS [Magnitude of Clinical Benefit Scale] 5); a szorafenib (I, A; MCBS 4) és a lenvatinib (I, A) opcióként szerepel az irányelvekben. Bizonyos esetekben a nivolumab immunterápia vagy a FOLFOX kemoterápiás protokoll alkalmazása is szóba jöhet.

A közelmúltbeli engedélyezéseknek köszönhetően ma már több terápiás lehetőség is rendelkezésre áll a betegség progresszióját követően. Másodvonalban az ESMO irányelv 2021 márciusában frissített verziója szerint az alábbi terápiák alkalmazhatók:

- Szorafenib után standard terápiaként a kabozantinib (I, A; MCBS 3), a regorafenib (I, A; MCBS 4) és a ramucirumab (I, A; MCBS 1).
- Atezolizumab + bevacizumab vagy lenvatinib után szorafenib, lenvatinib, kabozantinib, regorafenib vagy ramucirumab (mindegyik V, C evidencia).

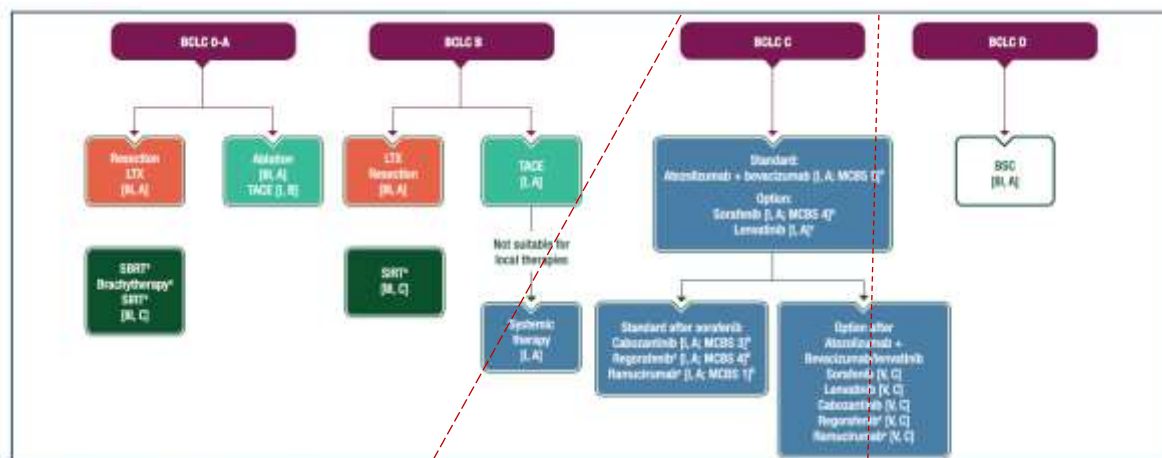


Figure 1. HCC treatment options depending on BCLC stage.

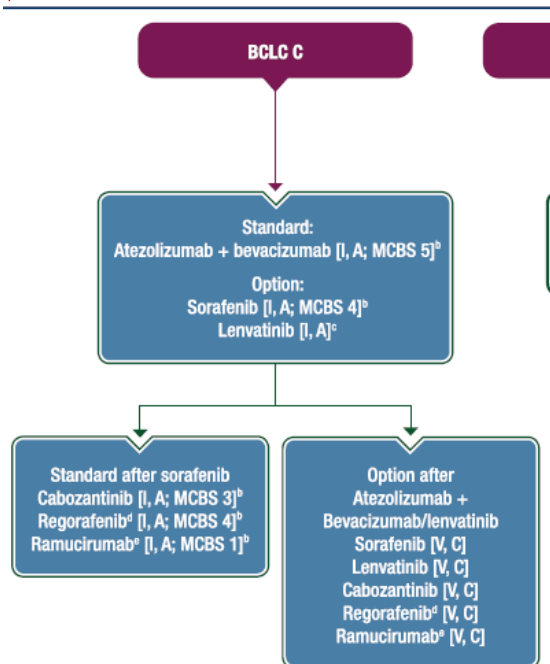
Purple: general categories or stratification; red: surgery; green: radiotherapy; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management. AFP, α -fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; BMA, Evidosin Medicines Agency; HCC, hepatocellular carcinoma; LTX, liver transplantation; ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale; SIRT, stereotactic body radiotherapy; SIRT, selective internal radiotherapy; TACE, transarterial chemoembolization; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

^a ESMO-MCBS v3.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since January 1, 2018. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-form-v3.1>).

^b Noninferiority to sorafenib established; no evaluable benefit.

^c Regorafenib is not recommended in TIO-naïve patients.

^d Ramucirumab is only recommended in patients with an AFP level ≥ 400 ng/mL.



1. ábra HCC kezelési algoritmus a BCLC stádiumok szerinti bontásban az ESMO 2021. márciusban publikált ajánlása alapján¹

Az NCCN irányelv 5.2021-es frissített verziója szintén másodvonalban, a szisztémás terápiát követő progresszió esetén javasolja a kabozantinib alkalmazását mint 1-es kategóriájú (magas szintű evidencián alapuló, konszenzussal támogatott) célzott terápiás lehetőség. Hasonlóan 1-es kategóriájú terápiás opciónak minősül még a regorafenib, a ramucirumab, a lenvatinib és a szorafenib. A regorafenib, a kabozantinib és a lenvatinib kizárólag Child-Pugh A májfunkcióval rendelkező betegek számára ajánlott; a szorafenib Child-Pugh A és B7 státusz esetén; míg a ramucirumab olyan betegek esetén alkalmazható, akik AFP szintje legalább 400 ng/ml. Ezen kívül felmerül még a kombinált nivolumab és ipilimumab, illetve a pembrolizumab kezelés lehetősége Child-Pugh A betegkörben.

Megjegyzendő, hogy (több más hatóanyag mellett) a kabozantinib jelenleg is tesztelés alatt áll elsővonalban, az atezolizumabbal kombinációban (fázis III COSMIC vizsgálat).³

Továbbá a Kérelmező bemutatta az albumin-bilirubin szint (ALBI) szerint elkülönített alcsoportok eredményeit egy **post-hoc elemzés publikációja**⁴ alapján.

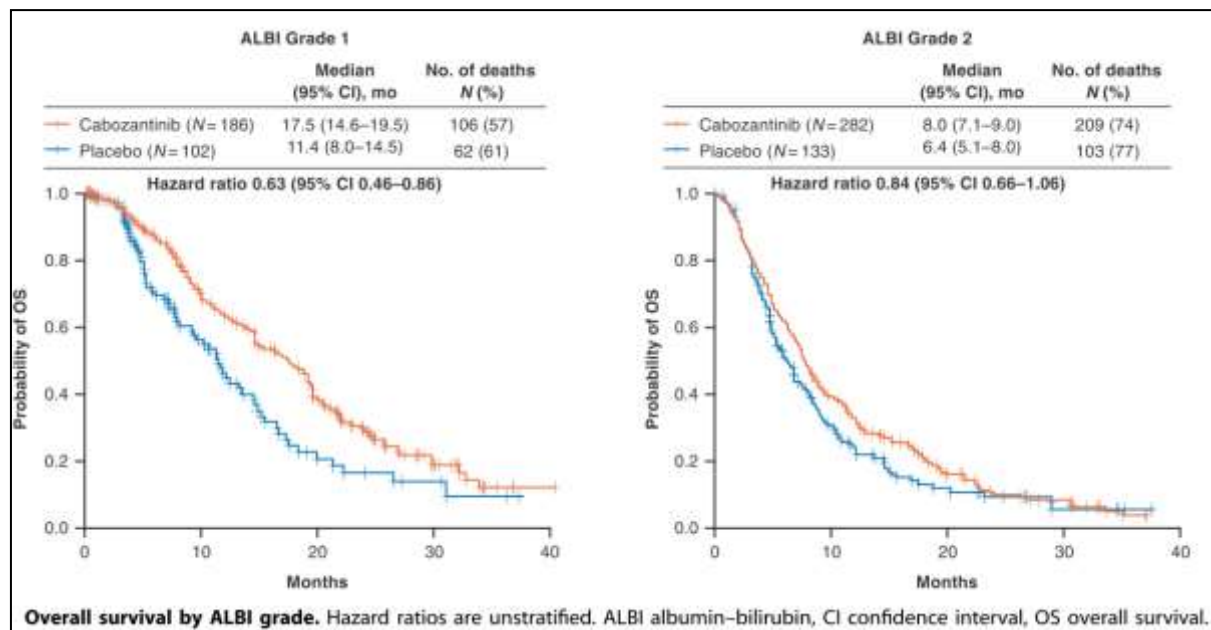
Az ún. „albumin-bilirubin grade” a májfunkció objektív mérőszáma HCC-ben. Ebben a pontrendszerben 3 súlyossági fokozatot (grade) határoznak meg az albumin- és bilirubinszintek alapján egy képlet segítségével. A magasabb grade nagyobb funkciócsökkenést, azaz súlyosabb májelégtelenséget jelöl.

Az elemzésben azt vizsgálták meg, hogy hogyan alakul a kabozantinib hatásossága a CELESTIAL vizsgálati populáció ALBI fokozatok szerint elkülönített alcsoportjaiban. A kiindulási adatok alapján utólag számították ki az ALBI értékeket és kategorizálták a betegeket 1-es és 2-es súlyossági kategóriába (ALBI 1, n=288; ALBI 2, n=415).

Az eredmények szerint a kabozantinib mindkét betegkörben javította a túlélést is, de az ALBI 1 alcsoportban az OS és a PFS is szignifikánsan hosszabb volt, mint az ALBI 2 alcsoportban.

A medián OS az ALBI 1 alcsoportban 17,5 hónap vs. 11,4 hónap volt, a hazardráta (HR) a placebohoz képest 0,63 (95% CI:0,46-0,86). Az ALBI 2 alcsoportban a medián OS 8,0 hónap vs. 6,4 hónap, a HR 0,84 (0,66–1,06) volt a kabozantinib javára.

A PFS medián időtartama az ALBI 1 alcsoportban 6,5 hónap vs. 1,9 hónap, a HR 0,42 (0,32–0,56); az ALBI 2 alcsoportban 3,7 hónap vs. 1,9 hónap medián PFS mellett a HR értéke 0,46 (0,37–0,58) volt.



2. ábra: A CELESTIAL vizsgálat OS eredményei ALBI grade szerinti bontásban⁴

A **TéF kiegészítése** alapján a kabozantinib Magyarországon releváns komparátora továbbra is a regorafenib a kérelmezett másodvonalas indikációban. Az elsővonalbeli új kezelések engedélyezése főként a terápiás algoritmus változását hozta magával.

Az ALBI szerinti alcsoport elemzések alapján úgy tűnik, hogy a kevésbé súlyos állapotú betegek esetében (ALBI Grade 1) nagyobb lehet az egészségyeresség mértéke, mint a súlyosabb állapotú betegek esetében (ALBI Grade 2) a kabozantinib alkalmazása során.

Továbbá a TéF kiemeli, hogy ahogyan az a Cabometyx nyilvános összefoglalójában⁵ is szerepel a terápiás szükséglet vonatkozásában: a kérelmezett indikációban a kérelem benyújtásakor támogatott terápia nem volt elérhető el. 2020-01-15-től a HCC másodvonalas kezelésére az EÜ100 8/c. pont alapján a regorafenib elérhető, így a kabozantinib nem tekinthető hiánypótló kezelésnek.

3.2. Egészség-gazdaságtani szempontok

A Kérelem egészség-gazdaságtani szempontból a korábbi beadványhoz képest, az alábbi új információt tartalmazza:

- frissítésre került az egy főre jutó GDP háromszorosából képzett küszöbérték,
- a költségvetési hatáselemzés 4 éves időtávon kiegészítésre került.

Az egészség-gazdaságtani elemzés a kabozantinib költséghatékonyságát vizsgálja a BSC, valamint szcenárióelemzés keretében a regorafenib terápiához képest.

A kérelemben bemutatott eredmények alapján a kabozantinib alapesetben 15 éves időtávon a BSC és regorafenib kezelésekkel szemben nem tekinthető költséghatékonynak.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a kabozantinib kezelés hazai körülmények közötti költséghatékonyságának igazolásához az alapeseti elemzés alapján, minden más paramétert változtatlanul hagyva BSC kezeléssel összehasonlítva a termelői ár legalább XXX %-os csökkentése, regorafenib terápiával összehasonlítva legalább XXX %-os csökkentése lehet szükséges.

Tekintettel a jelenleg hatályos egészség-gazdaságtani irányelv⁶ közelmúltbeli megjelenésére, a TéF bemutatja a költséghatékonyság értékelését az új szempontrendszer szerint is. Az irányelv ajánlása alapján a nem ritka betegségek kezelésére szolgáló egészségügyi technológiák esetén a költséghatékonysági küszöbértéket a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) alapján kell meghatározni, mely a Cabometyx kezelés esetén BSC és regorafenib komparátorral összehasonlítva rendre 0,27 és 0,09. Ennek megfelelően a Cabometyx kezelés esetén alkalmazandó költséghatékonysági küszöbérték BSC komparátor esetén az egy főre jutó GDP kétszerese (9 843 640 Ft/QALY), míg regorafenib komparátor esetén az egy főre jutó GDP másfélszerese (7 382 730 Ft/QALY). Az alapeseti elemzés eredményei alapján, minden más paramétert változtatlanul hagyva a termelői ár legalább XXX%-os, illetve XXX%-os csökkentése lehet szükséges.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy publikusan elérhető információk alapján a regorafenib forgalomba hozatali engedélyének jogosultja és a NEAK között támogatásvolumen-szerződés (határértékhez kapcsolódó) van érvényben, mely a komparátor esetén befolyásolhatja a finanszírozó által ténylegesen térített költségek mértékét.

A Kérelmező kiegészítette a várható költségvetési hatás becslését 4 éves időtávra. A várható betegszám a befogadást követő 4 évre 40%-50%-60%-65%-os piaci részesedést feltételezve 30, 39, 48 és 53 főre becsülte a kabozantinib-kezelésbe bevonható betegek számát.

A frissített elemzés alapján a kabozantinib terápia bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadást követő 4 évben, míg a nettó költségvetési hatás közel XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

4. Konklúzió

A benyújtott kérelem és mellékletei a 2021-ben benyújtott, 201217/4 NEAK regisztrációs számú beadványhoz képest módosításokat tartalmaznak. A Kérelmező frissítette az orvosszakmai mellékletet, a költséghatékonysági küszöbértéket és a költségvetési hatást 4 éves időtávon is bemutatta.

A benyújtott befogadási kérelem alapján nem indokolt a TéF korábbi véleményének módosítása, figyelembe véve a nyilvános összefoglalóban szereplő megállapításokat is. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

5. Referenciák

¹ ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Published: 05 March 2021.

<https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations>

² NCCN. Hepatobiliary cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2021 – September 21, 2021

³ A Debaillon Vesque, M Decraecker, J-F Blanc. Profile of cabozantinib for the treatment of hepatocellular carcinoma: patient selection and special considerations. Journal of Hepatocellular Carcinoma 2020;7 91-99

⁴ Kelley RK, Miksad R, Cicin I, et al. Efficacy and safety of cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma based on albumin-bilirubin grade [published online ahead of print, 2021 Oct 7]. Br J Cancer. 2021;10.1038/s41416-021-01532-5. doi:10.1038/s41416-021-01532-

⁵ OGYÉI. 02_20_Cabometyx_nyilvános_összefoglaló.

https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/hta/02_20_Cabometyx_nyilv%C3%A1nos_%C3%B6sszefoglal%C3%B3.pdf
[2022-01-11]

⁶ Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. Egészségügyi Közlöny. LXXI. évfolyam, 21. szám, 2178-2200.