

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Bavencio 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) elsővonalbeli fenntartó kezelésében olyan felnőtteknél, akik progressziómentesek a platinaalapú kemoterápia után.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01XC31** ATC-kódú **avelumab** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A **Bavencio 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Bavencio metasztatikus Merkel-sejtes carcinoma (Merkel cell carcinoma, MCC) kezelésére javallott felnőtt betegeknél, monoterápia formájában.

A Bavencio lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) elsővonalbeli fenntartó kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtteknél, akik progressziómentesek a platinaalapú kemoterápia után.

A Bavencio előrehaladott vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma, RCC) elsővonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél, axitinibbel kombinációban (lásd 5.1 pont).”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedő betegek, akik betegsége nem progresszióalt 4–6 ciklus elsővonalbeli, platinaalapú indukciós kemoterápia után	avelumab + BSC	BSC	teljes túlélés az ITT populációban és a PD-L1 expresszió szerint képzett alcsoportokban

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi szakmai standardok alapján az előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő betegek számára elsővonalon a 4-6 ciklusban alkalmazott platina alapú kemoterápia az ajánlott kezelés, amennyiben a beteg állapota ezt lehetővé teszi. Az arra alkalmas betegek számára a ciszplatin-alapú terápia a preferált, a leggyakoribb választás a ciszplatin+gemcitabin kombináció.

Amennyiben ciszplatinra alkalmatlan a beteg (kreatinin clearance <60 ml/perc vagy performansz státusz >2 vagy komorbiditás), akkor ismeretlen PD-L1 státusz esetén karboplatin alapú terápia, leggyakrabban a karboplatin+gemcitabin kombináció alkalmazása ajánlott. A ciszplatinra alkalmatlan és PD-L1 pozitív betegek számára a pembrolizumab vagy az atezolizumab kezelések a javasolható alternatívák. Amennyiben a beteg semmilyen platina-alapú kezelésre nem alkalmas, akkor a pembrolizumab és az atezolizumab PD-L1 státusztól függetlenül alkalmazható és javasolt.

Az irányelvek alapján a platina bázisú kemoterápiát követően ajánlott az avelumabbal történő fenntartó kezelés, amennyiben a bevezető kemoterápia után nem progrediál a beteg (komplett vagy inkomplett válasz, vagy stabil betegség). Az avelumab terápia PD-L1 expressziós státusztól függetlenül alkalmazható.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Érvényes hazai irányelv nem érhető el, a finanszírozási eljárásrend metasztatikus betegség esetén kemoterápiát ír elő, az immunterápiákra vonatkozóan nem tartalmaz javaslatot, illetve a kérelem szempontjából lényeges, első vonalban alkalmazandó fenntartó kezelést nem említi.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a legjobb szupportív terápiát (BSC) jelölte meg, melynek összetétele megegyezett a JAVELIN Bladder 100 klinikai vizsgálat komparátor karján alkalmazott kezeléssel („watchful waiting” – a betegség menedzselése aktív kezelés nélkül).

A nemzetközi irányelvek ajánlásait és a hazai terápiás gyakorlatot figyelembe véve a komparátorválasztás megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Javelin 100 Bladder egy fázis III-as, randomizált, nyílt elrendezésű, kontrollált vizsgálat volt, melyben 700, nem reszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedő beteget vontak be, akik betegsége nem progrediált 4–6 ciklus elsővonalbeli, platinaalapú indukciós kemoterápia után. A kontroll karon a legjobb szupportív kezelés (BSC) volt a komparátor, placebot nem alkalmaztak, a kezelési karon pedig az avelumabbal kiegészített BSC volt a kísérleti kezelés. Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt, amit az összes randomizált beteg körében (ITT populáció) és a PD-L1 expresszió alapján képzett alcsoportokban is vizsgáltak. A fontosabb másodlagos végpontok többek között a progressziómentes túlélés (PFS) és a biztonságosság voltak.

A teljes populációban az avelumabbal kiegészített BSC szignifikánsan hosszabb OS-t eredményezett az önmagában alkalmazott BSC-vel szemben. A medián OS 21,4 vs. 14,3 hónapnak adódott (HR 0,69; 95% CI, 0,56-0,86). A PD-L1 pozitív betegek körében szintén szignifikáns volt az OS különbség az avelumab kar javára, a túlélési valószínűség 1 évnél 79,1% vs. 60,4% (HR 0,56; 95% CI, 0,40-0,79) volt. A PD-L1 pozitív betegek körében a medián OS a kontroll karon 17,1 hónap volt, míg az avelumab karon nem került elérésre.

A PD-L1 negatív alcsoportban a medián OS 18,8 hónapnak adódott az avelumab és 13,7 hónapnak a kontroll karon (HR 0,85; 95% CI, 0,62-1,18).

A medián PFS a teljes populációban 3,7 vs. 2,0 hónapnak (HR 0,62, 95% CI 0,52-0,75), a PD-L1 pozitív alcsoportban 5,7 vs. 2,1 hónapnak (HR 0,56, 95% CI 0,43-0,73) adódott.

Az avelumab karon a bármely okból bekövetkező nemkívánatos események aránya, illetve a grade 3 vagy súlyosabb nemkívánatos események aránya egyaránt magasabb volt, mint a kontroll karon (rendre 98,0% vs. 77,7%, illetve 47,4% vs. 25,2%).

4.2. Relatív hatásosság

Az egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti adatai a 4.1 fejezetben ismertetett Javelin 100 Bladder vizsgálatból származnak.

A kérelem szempontjából releváns indikációban nem áll rendelkezésre aktív komparátorral szemben végzett klinikai vizsgálatból származó eredmény, illetve indirekt összehasonlítás sem volt azonosítható az irodalomkeresés során.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A legfrissebb EAU irányelv erős ajánlással javasolja az avelumab alkalmazását első vonalban fenntartó kezelésként, amennyiben platina-alapú kemoterápiát követően a beteg állapota stabilizálódik (vagy jobb szintet ér el).

A kérelemben szereplő indikációban az ESMO és az NCCN egységesen a legmagasabb szintű ajánlást teszik (rendre I/A és category 1) a terápia alkalmazására vonatkozóan.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Az avelumab és a WW komparátor gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/ml	Terápiás költség/ciklus
Bavencio 20mg/ml 1x10ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft
WW kezelési stratégia	-	-	-	XXX Ft

Forrás: Téf saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A WW kar gyógyszerköltségei a modellben megfelelnek a NEAK adatkérés során mUC betegkörben megfigyelt, WW terápia alatti vény kasszán történő kiváltások átlagköltségeinek. A WW terápia az antibiotikum (J01), analgetikum (N02), kortikoszteroid (H02) kiváltásokat, illetve a transzfúziót (88135 OENO kód) foglalja magában.

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült. A Kérelmező az avelumab monoterápiát az aktív megfigyelés kezelési stratégiával (WW) hasonlítja össze, elsővonalbeli fenntartó kezelésben, előrehaladott vagy metasztatikus, urothelialis carcinómában (UC) szenvedő felnőtt betegek esetében, akik progressziómentesek a platinaalapú kemoterápia után. A gazdasági elemzés alapja egy korábban a NICE-hoz benyújtott egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 7 napos ciklusokban 15 éves időtávval számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Bavencio készítmény hatásossági adatainak forrása a JAVELIN Bladder 100 pivotális klinikai vizsgálat, ezen alapul a megfigyelési időn túli kimenetek extrapolációja is. A modellben használt KM görbékhez paraméteres túlélési függvényeket illesztettek. A legjobban illeszkedő túlélési modellek kiválasztásához a NICE Decision Support Unit (DSU) Technical Support Document (TSD) iránymutatását és onkológus szakorvosok véleményét vették figyelembe. Az általános populáció túlélési statisztikái a „The Human Mortality Database”-ből származnak, 2017-es hazai mortalitási adatokkal számolva. Az egészségi állapotokhoz tartozó hasznosságértékek becslése szintén a JAVELIN Bladder 100 vizsgálatból származik, és az egészségi állapotokhoz tartozó EQ-5D adatok alapján történt. A modellben vizsgált, egyes nemkívánatos eseményekhez tartozó hasznosságcsökkenés, valamint azokhoz tartozó időtartamok szekunder adatforrásokból, publikált irodalmakból származnak. Az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatbázisok alapján becsülték, míg

az erőforrás-felhasználási mintázatok meghatározása hazai, finanszírozási eljárásrend alapján, a JAVELIN Bladder 100 vizsgálaton és NEAK adatkéréseken alapult.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az avelumab esetében többlet-egészségnyereséget (0,55 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az aktív megfigyeléshez viszonyítva, 15 éves időtávon. Az inkrementális költség-hatékonysági ráta alapesetben XXX Ft/QALY, mely az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van. Az avelumab által elért többlet-egészségnyereség forrása a progressziómentes állapotában eltöltött idő; a várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége és a követő terápiák költsége.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére a NEAK adatbázis betegszám adatait, illetve szakértői véleményeket használ fel. Az epidemiológiai megközelítés alapján a teljes kezelt betegszám az első évben 92 fő, a másodikban 134 fő, a harmadik évben 153 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az elemzésben az avelumab és WW kezelésen töltött időtartam, valamint a progressziót követően követő terápiákon töltött időtartam a költség-hasznossági modellben használt PFS és PPS görbék alapján történt 156 hetes (3 éves) időtávra modellezve. Az avelumab egy betegre jutó éves terápiás költsége XXX Ft, mely XXX Ft heti költséget jelent.

A WW kezelési stratégia esetén az egy betegre jutó éves költség XXX Ft, heti terápiás költsége XXX Ft.

A modellben szereplő követő terápiák költsége a hazai terápiás gyakorlatnak megfelelően, NEAK adatkérés alapján kerültek meghatározásra. A követő terápiát kapó betegek arányára, a követő terápiák megoszlására, valamint azok terápiás időtartamára nem állt rendelkezésre adat az adatkérésből, így az arányokat a JAVELIN Bladder 100 vizsgálatban megfigyelt arányok újraelosztásával kalkulálták.

3. táblázat: A követő kemoterápiák kúraköltsége az avelumab kar esetén

Követő terápia	Terápiás költség/hét	Követő terápia időtartama/hét	A betegek aránya (%)	Éves teljes költség	Heti teljes költség
IO terápia: atezolizumab	XXX	16,68	6%	XXX	XXX
IO terápia: nivolumab	XXX	16,68	0%	XXX	XXX
IO terápia: pembrolizumab	XXX	16,68	38%	XXX	XXX
Kemoterápia: ciszplatin-alapú	XXX	15,99	58%	XXX	XXX
Kemoterápia: karboplatin-alapú	XXX	15,99	93%	XXX	XXX
Összesen:				XXX	XXX

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés

4. táblázat: A követő kemoterápiák kúraköltsége a WW kar esetében

Követő terápia	Terápiás költség/hét	Követő terápia időtartama/hét	A betegek aránya (%)	Éves teljes költség	Heti teljes költség
IO terápia: atezolizumab	XXX	25,12	44%	XXX	XXX
IO terápia: nivolumab	XXX	25,12	16%	XXX	XXX
IO terápia: pembrolizumab	XXX	25,12	64%	XXX	XXX
Kemoterápia: ciszplatin-alapú	XXX	16,97	19%	XXX	XXX
Kemoterápia: karboplatin-alapú	XXX	16,97	32%	XXX	XXX
Összesen:				XXX	XXX

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés

6.3. Költségvetési hatás

A Bavencio 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény bruttó költségvetési hatása bruttó nagykereskedelmi áron számolva, figyelembe véve a követő terápia költségét is XXX milliárd, XXX milliárd és XXX milliárd Ft a finanszírozás első három évében, rendre. A készítmény bruttó költségvetési hatása, a követő terápia figyelembevétele nélkül XXX milliárd, XXX milliárd és XXX milliárd Ft.

A *nettó költségvetési hatás* a követő terápia figyelembevétele mellett **XXX millió, XXX milliárd, valamint XXX milliárd Ft** a finanszírozás első három évében, rendre. A *nettó költségvetési hatás* a követő terápia figyelembevétele nélkül XXX milliárd, XXX milliárd, valamint XXX milliárd Ft a finanszírozás első három évében, rendre.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az avelumab terápia jelenlegi kérelme az indukciós terápia utáni fenntartó kezelés bevezetését célozza. Ez az elrendezés eddig nem volt a gyakorlat része, emiatt a BSC-n kívül egyéb komparátor nem merül fel.

Az EU-ban jelenleg az avelumabnak az elsővonalas fenntartó kezelésre van engedélye, másodvonalban csak az FDA engedélyezte eddig.

Klinikai vizsgálattal kapcsolatos megjegyzések:

- A bármely fokozatú, illetve a 3-as fokozatú vagy súlyosabb nemkívánatos események aránya magasabb volt az avelumab karon, mint a kontroll karon.
- Életminőségre vonatkozó adatok hiánya.
- Jelen tanulmányban az avelumab karon a kontroll karral szemben megfigyelt teljes túlélési előny nagyobb volt a PD-L1 pozitív populációban, mint a teljes populációban, illetve a kontroll csoportban a medián OS nagyobb volt a PD-L1 pozitív populációban, mint a teljes populációban. Ezek a megfigyelések felvetik, hogy a vizsgálati populációban a PD-L1 expressziós szint nem indikátora a rossz prognózisnak.
- Az avelumab karon látott hatásosságának hátterében részben az állhat, hogy a fenntartó terápiát kizárólag olyanoknál alkalmazták, akiknél kontrollált betegséget figyeltek meg. A gyorsabban progrediáló betegséggel rendelkezők, akik feltehetően immunterápia refrakterek, nem voltak bevonva. Ezek a betegek egyik csoportban sem voltak jelen, így az eredmények torzításának kockázata alacsony, ugyanakkor további tanulmányok szükségesek, melyek a gyorsan progrediáló betegkört vizsgálják.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A hatásossági adatok alapjául szolgáló klinikai vizsgálatba bevont betegek kezelésének medián időtartama az avelumab karon 24,9 hétig, a kontroll karon 13,1 hétig tartott. Ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 15 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

Rövidebb, 5 és 10 éves időtávon, hazai körülmények között sem tekinthető költséghatékonynak az avelumab terápia a komparátor immuno-onkológiai terápiákkal szemben, a rendelkezésre álló információk alapján. Az inkrementális költség-hatékonysági ráták értéke rendre XXX Ft és XXX Ft, mely értékek jelentősen meghaladják a költség-hatékonysági küszöbértéket.

8. Nemzetközi kitekintés

A Bavencio 20 mg/ml koncentrációjú oldatos infúzióhoz készítmény monoterápiában, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinoma fenntartó kezelése

indikációban történő technológia-értékelése jelenleg folyamatban van a NICE és az SMC értékelőirodákánál, a NICE várhatóan 2021.08.25-én publikálja álláspontját, előzetes eredmények alapján (konzultációs szakasz; publikálva: 2021.05.06) nem támogatják a készítmény befogadását

Az ír NCPE 2021.03.03-án fejezte be az előzetes rapid review-t, melyben azt állapították meg, hogy teljes HTA értékelés szükséges a terápia klinikai hatásosságának és költséghatékonyságának megítéléséhez, a teljes HTA értékelés jelenleg folyamatban van.

A német IQWiG 2021.06.01-án publikálta az értékelés eredményeit, melyek alapján csekély hozzáadott értéket azonosítottak.

A francia HAS támogatja a készítmény támogatását. Az iroda értékelése alapján az avelumab terápia alkalmazása jelentős klinikai haszonnal jár az alkalmazási előírásban szereplő indikációban, továbbá a szupportív ellátással szemben mérsékelt klinikai hozzáadott értéket azonosítottak. Ennek oka, hogy az avelumab a teljes túlélés tekintetében superior a BSC-vel szemben, ugyanakkor a legalább 3. fokozatú nemkívánatos események aránya magasabb volt az avelumab karon, illetve az életminőségre vonatkozó adatok jelenleg még hiányoznak.

A CADTH 2021. márciusban adta ki a készítményre vonatkozó értékelését, amely szerint javasolt az avelumab első vonalas kezelésként történő alkalmazása platina alapú kemoterápiára jól reagáló mUC betegek körében, azzal a feltétellel kiegészítve, hogy a költséghatékonyságot elfogadható szintre javítják, illetve csökkentik a készítmény befogadásának költségvetésre gyakorolt várható hatását (árcsökkentés).

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlet-előny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az avelumab terápiával kiegészített legjobb szupportív kezelés jelentős mértékű, statisztikailag szignifikáns klinikai többlet-előnyt nyújt a BSC komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt magas evidencia szintű klinikai bizonyítékok támasztják alá.

Az egészség-gazdaságtani elemzés az elsővonalas indikációra vonatkozóan vizsgálja az avelumab költséghatékonyságát.

A Kérelmező elemzése alapján a Bavencio 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján a WW kezelési stratégia komparátorral szemben nem költséghatékony, a költséghatékonyság igazolásához legalább XXX % termelői árcsökkentés szükséges. A nem számszerűsíthető bizonytalanságok miatt a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. Az avelumab befogadása esetén jelentős költségvetési kiáramlás várható.