

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Calquence 100 mg kemény kapszula 60x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri a 9/1993-as (IV.2.) NM rendelet 7/b9 pontjának megfelelő indikációs ponton:

„17p delécióval vagy TP53 mutációval rendelkező, allogén transzplantációra alkalmatlan krónikus lymphoid leukemiában szenvedő betegek esetében, valamint azon betegek részére, akiknél legalább 2 immunokemoterápiás kezelést követően a relapszus vagy progresszió 12 hónapon belül következik be.”

A készítmény hatóanyaga, az akalabrutinib **L01XE51** ATC-kódú hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A **Calquence 100 mg kemény kapszula 60x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Calquence monoterápiában vagy obinutuzumabbal kombinálva a korábban nem kezelt krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

A Calquence monoterápiában olyan, krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
65 évesnél idősebb, vagy 18-65 éves szign. kísérőbetegséggel. Aktív CLL, 0-2 ECOG státus, szign.CV betegség nélkül; del(17)(p13,1) hordozó alcsoport	1. ACA + OBI 2. ACA	Chl + OBI	elsődleges: PFS ACA+OBI versus Chl + OBI kezelésnél másodlagos: PFS ACA versus Chl + OBI kezelésnél; OS; ORR, PR; következő terápiáig eltelt idő. mellékhatások.

Röv.: ACA – akalabrutinib, OBI – obinutuzumab Chl-klorambucil, szign: szignifikáns

Forrás: TêF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban a nemzetközi gyakorlatban elsősorban target terápiákat - ibrutinib, vagy akalabrutinib ($\pm$ obinutuzumab), vagy venetoklax + obinutuzumab, venetoklax monoterápia ill. idelalisib+ rituximab – alkalmaznak. Az ibrutinib alkalmazását kardiovaszkuláris és vérzéses mellékhatásai korlátozzák. Az új, szelektívebb BTKi alkalmazása kedvezőbb mellékhatásprofil eredményezhet.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg hazánkban a target terápiák közül tételes finanszírozással az ibrutinib, ill. ha az ibrutinib nem alkalmazható, venetoklax monoterápia adható.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az ibrutinibet választotta komparátornak.

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

Az akalabrutinib hatásosságát és biztonságosságát előzetesen nem kezelt CLL-s betegeknél az ELEVATE-TN nyílt, randomizált, kontrollált, multicentrikus, fázis 3-as vizsgálatban elemezték.

A vizsgálatba 65 év feletti, vagy olyan 18-65 év közötti, aktív CLL-ben szenvedő betegeket vontak be, akik jelentős komorbiditásban szenvedtek, és 0-2-es ECOG státusuk volt.

A vizsgálatba 535 beteget vontak be és 1:1:1 arányban akalabrutinib + obinutuzumab, akalabrutinib monoterápiás ill. klorambucil + obinutuzumab kezelési karokra randomizálták őket, a prognosztikai tényezők figyelembevételével. Del(17)(p13,1) 49 betegnél (9%), TP53 mutáció 61 (11%) betegnél, volt kimutatható.

28 hónapos medián követés után az akalabrutinib + obinutuzumab ill. akalabrutinib monoterápiás csoportban hosszabb volt a PFS, mint a klorambucil + obinutuzumab csoportban.

Az ACA + OBI versus Chl + OBI hazard aránya a PFS-re vonatkozóan 0,10 (95%-os CI 0,06 0,17; $p < 0,0001$). Az ACA versus Chl + OBI hazard aránya 0,20 (95% CI 0,13 0,30; $p < 0,0001$). A medián PFS-t sem az ACA + OBI, sem az ACA karon nem érték el, a Chl + OBI karon a PFS 22,6 hónap volt. A 2 éves számított PFS értékek az ACA + OBI karon 93%, az ACA karon 87%, és a Chl + OBI karon 47%. Az OS adatok éretlenek voltak.

Az alsoportanalízisek minden csoportban az akalabrutinib-tartalmú terápia előnyét mutatták. A Del(17)(p13,1) hordozók esetében a 24 hónapos PFS 88%, CI95% 61-97%; (17 beteg) az

ACA + OBI kezelteknél és 22% , CI95% 5-45%; (16 beteg) az OBI + Chl kezelteknél. A TP53 mutációt hordozó betegek esetében a 34 hónapos PFS adatok: 95%, CI95% 70-99% (21 beteg) az ACA + OBI kezelteknél és 19%, CI95% 5-41%; (21 beteg) az OBI + Chl kezelteknél

A leggyakoribb 3-as, vagy magasabb fokozatú mellékhatás a neutropenia volt; az ACA + OBI karon 30%, az ACA karon 10%, a Chl + OBI karon 41%.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező illesztett korrigált indirekt összevetésben (MAIC) és hálózati meta-analízisben (NMA) mutatta be az akalabrutinib relatív hatásosságát. Az elemzések az akalabrutinib és akalabrutinib + obinutuzumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlítja össze az immunkemoterápiákéval és target terápiákéval. Hatásossága összevethető más target terápiákkal, mellékhatásprofilja eltérő.

A TP53 defektust hordozó betegek eredményeit külön nem értékelték.

4.3. Irányelvek ajánlásai

AZ ESMO 2020-as irányelve a kérelmezett indikációban ibrutinib vagy akalabrutinib, venetoklax + obinutuzumab, venetoklax monoterápia, vagy idelalisib + rituximab adását (III.A) javasolja.

Az NCCN 4.2021-s irányelve 17p delécio/TP53 mutáció esetén preferált kezelésként akalabrutinib ($\pm$ obinutuzumab), ibrutinib vagy venetoklax + obinutuzumab, venetoklax monoterápia ill. idelalisib+ rituximab adását javasolják. Alkalmazható még az alemtuzumab $\pm$ rituximab, HDMP + rituximab, obinutuzumab, ill. zanubritinib.

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 akalabrutinib terápia alapesetben ibrutinib terápiával kerül összehasonlításra. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör kezdő életkorát (70 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, ELEVATE vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti értékei az akalabrutinibot, az ibrutinib-bel összevető MAIC elemzésből, illetve a MURANO tanulmány adataiból, a hasznossági adatok az engedélyezés alapjául is szolgáló ELEVATE TN klinikai vizsgálat adataiból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből

származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az akalabrutinib terápia esetében kis mértékű többlet-egészségnyereséget (0,002 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az ibrutinib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon, így az akalabrutinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa és a terápia szigorúan dominánsnak bizonyul. Az akalabrutinib terápia által elért többlet-egészségnyereség az elemzésben kizárólagosan a kedvezőbb mellékhatásprofilból származik, illetve a költségek esetén ugyanez igaz a várható megtakarításokra is.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokra alapozza, ez utóbbiakat szakértői becsléssel megerősítve, mely alapján a teljes kezelt betegszám az akalabrutinib terápia esetében az 1., 2., és 3. év végére 18, 19 és 24 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápia költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Calquence listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely állandó a modellezés során. A komparátor Imbruvica esetén, a listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ár XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely ugyanúgy állandó a modellezés során. Az éves gyógyszerköltség a két gyógyszer esetében XXX és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az akalabrutinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A komparátor ibrutinib költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás a Kérelmező számításai alapján mindenkor XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az ELEVATE TN nyílt vizsgálat elsődleges végpontja az akalabrutinib + obinutuzumab és az obinutuzumab + klorambucil hatásosságát hasonlította össze, az akalabrutinib + obinutuzumab versus akalabrutinib hatásosságát post hoc elemzésben vetették össze. A terápia-naív betegeknél ibrutinibbel közvetlen összehasonlítás nem történt. A TP53 defektust hordozó betegeknél az obinutuzumab + klorambucil nem megfelelő komparátor terápia. A vizsgálat folyamatos kezelés hatását vizsgálja fix idejű (6 hónapos) kezeléssel szemben. A

PFS és OS adatok éretlensége bizonytalanságot hordoz az egészségnyereség megállapításánál. A TP53 defektust hordozó betegeknél a hatásossági adatok alcsoportelemzésből származnak, de a vizsgálatban kevés TP53 defektust hordozó beteg szerepelt. A MAIC és NMA nem elemezte a TP53 defektust hordozó betegek eredményeit.

A biztonságosság/mellékhatás profil értékeléséhez hosszabb távú megfigyelés lenne szükséges. A kardiovaszkuláris mellékhatás a való életben gyakoribb lehet, mint a vizsgálatban, mivel a jelentős kardiovaszkuláris betegségben szenvedőket kizárták a vizsgálatból.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott elemzés legjelentősebb limitációja annak módszertanával kapcsolatos. Figyelembe véve az elhanyagolható mértékű egészségnyereséget, amely mind a relatív bizonytalan mellékhatásprofilból származik, egy költség-minimalizációs típusú elemzés konzervatívabb megközelítést jelentett volna.

A benyújtott modell a komparátor eljárás termékei közül nem az elérhető legkedvezőbb áru kiszerelést vette figyelembe.

Az érzékenységelemzések nem tartalmazzak néhány kritikus változót, például a mellékhatás költségeket vagy a veszélyhányadosok értékeit. A probabilisztikus érzékenységelemzés megismétlése e változók bevonásával szignifikánsan emeli a modell végkövetkeztetéseiben rejlő bizonytalanságot.

A komparátor ibrutinib esetén sikeres közbeszerzési eljárás zárult le, melynek eredményeképp a finanszírozó kedvezményeket érvényesíthetett. Amennyiben az ibrutinib nettó ára az elemzésben bemutatottnál kedvezőbb, úgy az elemzés eredményeül kapott megtakarítás sem feltétlenül realizálható a finanszírozó számára.

8. Nemzetközi kitekintés

Az SMC támogatja az akalabrutinib monoterápia alkalmazását a 17p deléciával vagy TP53 mutációval rendelkező, kemoterápiára nem alkalmas, még nem kezelt krónikus lymphoid leukemiában szenvedő betegek esetében.

A NICE támogatja az akalabrutinib monoterápia alkalmazását a del(17p), TP53 mutációt hordozó és a del(17p)/TP53 mutáció nélküli, FCR vagy BR kezelésre alkalmatlan, még nem kezelt CLL betegek kezelésére, „commercial arrangement” keretei között.

A CADTH ajánlása terápia-naív, FCR kezelésre alkalmatlan CLL populáció akalabrutinib monoterápiájára vonatkozik, a költséghatékonyság elfogadható szintre javítása és elfogadható budget impact mellett.

Az IQWiG a del(17p)/TP53 mutációt hordozó még nem kezelt CLL betegeknél nem állapított meg hozzáadott értéket az ibrutinib terápiához képest.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával az ibrutinibhez hasonló egészségnyereség, és kevesebb mellékhatás várható. Az evidenciák a teljes CLL populációra vonatkoznak, alcsoportelemzés alapján a TP53 defektust hordozó betegekre is vonatkoztatható a klinikai vizsgálati eredmény.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban az idős, elsősorban kardiovaszkuláris kísérőbetegségekben szenvedő betegek számára többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiához képest.

A benyújtott elemzés alapján az ibrutinib komparátorral szemben a technológia költséghatékony.

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

- a választott egészség-gazdaságtani elemzési módszertan megfelelősége kérdéses figyelembe véve az egészségnyereség mértékét;
- a komparátor terápia költsége nem a lehető legkedvezőbb árú kisserelés alapján lett meghatározva;
- a mellékhatás profilt meghatározó adatok éretlenek és ezek az egészségnyereség egyedüli forrásai a beadvány szerint;
- az elemzés következtetéseiben szignifikánsan nagyobb a bizonytalanság, mint azt a Kérelmező bemutatta.