

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 következő új létesítésre javasolt indikációs ponton:

Korábban nem kezelt, IGHV mutációval nem rendelkező, allogén transzplantációra alkalmatlan krónikus limfoid leukémiában szenvedő betegek.

A készítmény hatóanyaga, az **L01XE51 ATC-kódú akalabrutinib**, 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
IGHV mutációval nem rendelkező (súlyosabb, mint az IGHV mutációval rendelkező alcsoport), allogén transzplantációra alkalmatlan CLL-ben szenvedő betegek	Akalabrutinib naponta 2x 100 mg Elsővonalban	Rituximab, Obinutuzumab, Ibrutinib, Venetoklax + Obinutuzumab	IRC által meghatározott PFS

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 megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatívák nemzetközi viszonylatban, elsővonalban:

- Preferált technológiák a klinikai gyakorlatban:
 - akalabrutinib + obinutuzumab
 - ibrutinib monoterápia

- venetoklax + obinutuzumab
- Egyéb kezelési alternatívák:
 - bendamusztn + obinutuzumab
 - bendamusztn + ofatumumab
 - bendamusztn + rituximab
 - nagy dózisú metilprednizolon + rituximab
 - obinutuzumab monoterápia
 - klorambucil + obinutuzumab
 - klorambucil monoterápia
 - ibrutinib + obinutuzumab
 - rituximab monoterápia
 - FCR (fludarabin + ciklofoszfamid + rituximab)
 - FR (fludarabin + rituximab)
 - Ibrutinib + rituximab
 - alemtuzumab + rituximab
 - alemtuzumab monoterápia
 - zanubrutinib

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az IGHV mutációval nem rendelkező, krónikus lymphoid leukémiában (CLL) szenvedő betegek elsővonalas kezelésére jelenleg hazánkban nem áll rendelkezésre rendszerszinten támogatott gyógyszeres kezelés.

Rendszerszinten finanszírozott, CLL elsővonalas kezelésében alkalmazható terápiák, és támogatási módjaik:

- rituximab, tételes elszámolásban, a 7/b1. indikációs ponton
 - obinutuzumab, tételes elszámolásban, a 7/b8. indikációs ponton
 - ibrutinib, tételes elszámolásban, a 7/b9. indikációs ponton - **Nem releváns a jelen kérelem esetében.**
 - Kemoimmunterápiák: bendamusztn + rituximab (BR), fludarabin + ciklofoszfamid + rituximab (FCR), klorambucil + obinutuzumab, klorambucil + rituximab
- A kemoterápiás szerek a kombinációs kezelés részeként HBCS finanszírozás keretében érhetőek el.

Egyedi méltányosság keretében rendelhető kezelésként ibrutinib, valamint venetoklax terápiát alkalmaznak.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező **költséghasznossági** elemzésében az **ibrutinib** monoterápiát jelölte komparátornak.

A Kérelmező a komparátorválasztást az elérhető európai és nemzetközi klinikai irányelvek, valamint a hazai orvos szakértői vélemények alapján indokolta.

A Kérelmező komparátor-választása az „Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről” alapján, illetve a hazai támogatási rend figyelembevételével nem tekinthető megfelelőnek. Ennek oka, hogy a kérelmezett indikációban az ibrutinib terápia nem támogatott, kizárólag egyedi méltányosság keretében érhető el a betegek számára.

Korábbi szakértői vélemények alapján, illetve a jelenlegi hazai támogatásrend figyelembevételével a kérelmezett indikációban a kemoimmunterápiák tekinthetők megfelelő komparátornak, elsősorban a bendamustin+rituximab kombináció.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Kérelmező az ELEVATE TN klinikai vizsgálatot mutatta be, mellyel az akalabrutinib kezelés hatásosságát hivatott alátámasztani.

A vizsgálat fázis III, multicentrikus, nyílt, randomizált elrendezésű volt, melybe terápia-naiv krónikus limfoid leukémiában szenvedő betegeket vontak be.

535 beteget randomizáltak három kezelési karra, ahol 179 beteg került az akalabrutinib + obinutuzumab karra, 179 beteg részesült akalabrutinib monoterápiában, valamint 177 beteg került a komparátor karra, ahol obinutuzumab + klorambucil terápia kaptak. A betegeket beválogathatták, amennyiben betöltötték a 65. életévüket, vagy 18 és 65 év között voltak, és rendelkeztek 30-69 ml/min clearance értékkel, vagy a geriátrikus kumulatív betegség skálán 6-nál nagyobb értékkel. A beválogatási kritériumok között szerepelt továbbá az ECOG ≤ 2 státusz, valamint a terápia-naivitás, azaz a beválogatott betegek nem részesülhettek korábban CLL elleni kezeléseketben.

A betegek 28 napos kezelési ciklusokban vettek részt, ahol elsődleges végpont az akalabrutinib + obinutuzumab és az obinutuzumab + klorambucil közötti, IRC által értékelt PFS volt. A medián követési idő 28,3 hónap volt (IQR 25,6 – 33,1).

A teljes populációban a becsült PFS szignifikánsan hosszabb volt az akalabrutinib + obinutuzumab (A+O) kezelési karon (medián PFS-t nem érték el, 95% CI nem értékelhető az alsó és felső határ), mint az obinutuzumab + klorambucil (O+K) kezelési karon (22,6 hónap, 95% CI 20,2-27,6), HR 0,1; 95% CI 0,06-0,17, $p < 0,0001$. A becsült PFS szignifikánsan hosszabb volt az akalabrutinib monoterápiával kezelt körében is (nem érték el, 95% CI 34,2-

felső határ nem értékelhető), a komparátor karhoz képest HR 0,2; 95% CI 0,13-0,3. A becsült PFS arány a 24. hónapnál 93 % (95% CI 87-96%) volt az akalabrutinib + obinutuzumab karon, 87 % (95% CI 81-92%) az akalabrutinib monoterápiás karon, valamint 47 % (95% CI 39-55%) volt az obinutuzumab + klorambucil karon.

A leggyakoribb Grade 3 vagy annál nagyobb AE a neutropénia volt mindhárom csoportban, 30% az akalabrutinib + obinutuzumab kezelési csoportban, 9% az akalabrutinib karon, és 41% a komparátor karon. Grade 3 vagy annál nagyobb mértékű infekció előfordulási arányai a következők voltak; 21% volt az A+O karon, 14% volt az akalabrutinib karon és 8% volt az O+K kezelési csoportban.

A kérelem szempontjából releváns alcsoportban, azaz az IGHV mutációval nem rendelkező szubpopulációban szignifikánsan kevesebb elsődleges végpont esemény történt (progresszió vagy halál) az A+O karon (HR 0,08; 95% CI 0,04–0,16), és az akalabrutinib monoterápiás karon (HR 0,11; 95% CI 0,07–0,19) az O+K komparátor karhoz képest.

Az IGHV mutációval nem rendelkezők körében 24 hónapnál becsült PFS arány nagyobb volt az akalabrutinib + obinutuzumab esetében, mint az obinutuzumab + klorambucil esetében [A+O 91%; (95% CI 83-95%) vs. O+K 31%; (95% CI 22–40%)], a mutált IGHV alpopuláció esetében ez a különbség nem volt ilyen kifejezett [A+O 96%; (95% CI 87-99%) vs. O+K 76%; (95% CI 61-86%)].

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező bemutatott egy hálózati meta-analízist (NMA), és egy párosított korrigált indirekt összevetést (MAIC), mellyel az akalabrutinibet indirekt módon összehasonlította az adott indikációban felmerülő releváns komparátor terápiákkal.

A MAIC-ban olyan vizsgálatokat válogattak be, ahol első vonalban alkalmazták az adott kezeléseket. A korrigált eredmények alapján nem volt szignifikáns különbség az akalabrutinib és az ibrutinib monoterápia között a teljes populációban a progresszió mentes túlélésben és a teljes túlélésben, melyet a RESONATE-2 klinikai vizsgálat alapján készítettek: PFS: HR 0.92 (95% CI 0.44, 1.95), $p=0,83$; OS: HR 0.73 (95% CI 0.27, 2.02), $p=0,55$.

A MAIC-ban vizsgálták továbbá az akalabrutinib és az ibrutinib terápia biztonságossági kimeneteleit, ahol a korrigált adatok alapján szignifikáns különbség mutatkozott az akalabrutinib kezelés előnyére grade $3 \leq$ infekciók előfordulási számában (átlag: -11.6 ; 95% CI $-21.9, -1.0$; $p<0,05$), valamint szignifikáns előny volt mérhető a grade $3 \leq$ pitvarfibrilláció előfordulásokban (átlag: $-4,0$; 95% CI $-7,3, 0,0$; $p<0,05$).

A Kérelmező által bemutatott NMA elemzésben az akalabrutinib és az ibrutinib monoterápia között szignifikáns különbséget állapítottak meg az akalabrutinib előnyére progresszió mentes túlélésben a nem mutált IGHV szubpopulációban HR 0,33; 95% CI 0,12-0,88.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az **ESMO** 2020 októberében publikált irányelve első vonalban a TP53, del(17p) és IGHV mutáció nélküli esetekben:

- jó általános állapotú betegek részére (fit patients): ibrutinib terápiát [I,A] (egyéb Bruton kináz inhibitorok adatai még bizonytalanok), kemoimmunterápiát (elkerülendő a kedvezőtlen túlélési adatok miatt, de alkalmazható, amennyiben nincs más elérhető alternatíva) [I,A] ajánl. A venetoclax+obinutuzumab kombináció alternatívája lehet a Bruton kináz inhibitoroknak, de egyelőre nincs elegendő adat [III,A]
- rossz általános állapotú betegek részére (unfit patients): venetoclax+obinutuzumab, ibrutinib, akalabrutinib [I,A], vagy klórambucil+obinutuzumab terápiákat javasol.

Az **NCCN** legfrissebb 2021. április 29.-ei (Version 4.2021) irányelvében a del(17p)/TP53 mutáció nélküli betegek számára életkortól, általános állapottól és komorbiditásoktól függetlenül első vonalban preferált terápiaként ajánlja az akalabrutinib mono- és akalabrutinib+obinutuzumab kombinációs, az ibrutinib és a venetoclax+obinutuzumab kombinációs terápiákat (kategória 1-es ajánlás mindegyik esetben).

A kérelmezett indikációban nem érhető el releváns magyar szakmai irányelv.

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 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 akalabrutinib-ot, az ibrutinib-el összevető MAIC típusú összehasonlításból, 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 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 38, 109, 166 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák 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 Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A komparátor ibrutinib költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás a Kérelmező számításai alapján XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az ELEVATE-TN vizsgálat nyílt elrendezésű volt. Elsődleges végpontja az akalabrutinib + obinutuzumab és az obinutuzumab + klorambucil hatásosságának összehasonlítása volt a PFS tekintetében. Az akalabrutinib monoterápia és az obinutuzumab + klorambucil közötti PFS különbséget másodlagos végpontként értékelték. A vizsgálat folyamatos kezelés hatását vizsgálja fix idejű (6 hónapos) kezeléssel szemben. A PFS és OS adatok éretlenek, ebből kifolyólag a megállapítható egészségnyereség mértéke bizonytalan.

A biztonságosság/mellékhatás profil értékeléséhez hosszabb megfigyelés szükséges.

A komparátorválasztás a hazai támogatási rend alapján nem megfelelő, mivel a kérelmezett indikációban az ibrutinib terápia nem támogatott, kizárólag egyedi méltányossági támogatási kérelemmel elérhető a betegek számára.

A kérelemben megjelölt ibrutinib komparátorral szemben nem állnak rendelkezésre közvetlen összehasonlító vizsgálatból származó eredmények terápia-naív betegek körében, a relatív hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó eredmények indirekt összehasonlító elemzésből (MAIC és NMA) származnak.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a MAIC során nem végeztek elemzést az IGHV mutációval nem rendelkező alcsoportra vonatkozóan.

A TéF megjegyzi, hogy az NMA-ból származó, IGHV negatív szubpopulációra nézve releváns veszélyhányados értéke kizárólag a Kérelmező által benyújtott beadványban érhető el, az erre vonatkozó részletes elemzés nem került benyújtásra.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A legjelentősebb limitációja az egészség-gazdaságtani irányelv ajánlásaival ellentétes komparátor választás, amelynek hála a beadott elemzés nem használható a befogadási döntés támogatására.

Ezen kívül lehetséges limitáció volt, az elemzés módszertana is. Figyelembe véve az elhanyagolható mértékű egészségnyereséget, amely mind a relatíve 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 kiszerezést vette figyelembe.

Az érzékenységelemzések nem tartalmaznak 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 eredményéül kapott megtakarítás sem feltétlenül realizálható a finanszírozó számára.

8. Nemzetközi kitekintés

A nemzetközi HTA irodák vizsgálták az akalabrutinib monoterápiát elsővonalban, és másodvonalban, valamint magas rizikójú 17p del és TP53 mutációval rendelkező betegek körében, azonban az IGHV mutációval nem rendelkező szubpopulációban releváns technológia-értékelés nem elérhető.

9. Konklúzió

A Kérelmező komparátor választása nem felel meg a hazai egészség-gazdaságtani szakmai irányelvnek és a hazai támogatás rendnek.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával az ibrutinibhez hasonló egészségnyerés és kevesebb mellékhatás várható. Az evidenciák a teljes CLL populációra vonatkoznak, ugyanakkor a kérelem szempontjából releváns, IGHV mutációval nem rendelkező betegek körében végzett alcsoportelemzések eredményei konzisztensek voltak a teljes populációban megfigyelt eredményekkel.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága nem lehetséges alábbi okok miatt:

- a komparátor választás ugyan orvos szakmai szempontból helyes, de egészség-gazdaságtani szempontból nem elfogadható, mivel a kérelmezett indikációban az ibrutinib terápia nem támogatott, kizárólag egyedi méltányossági támogatási kérelemmel elérhető a betegek számára
- az elvégzett egészség-gazdaságtani elemzés kiinduló populációja és a kérelmezett indikáció populációja nem teljesen feleltethetőek meg egymással
- a választott egészség-gazdaságtani elemzési módszertan megfelelősége kérdéses figyelembe véve az egészségnyereség mértékét;
- a komparátor terápia költsége nem a lehető legkedvezőbb árú kiszerelés 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.