

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A **Darzalex 1800 mg oldatos injekció, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolású támogatását kéri az alábbi indikációs ponton (9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. melléklet 7/a. pont):

„Aktív, előrehaladott myeloma multiplex kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszeri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll szerint.”

A készítmény hatóanyaga, a **L01XC24** ATC-kódú **daratumumab** jelenleg támogatott a 7/a. indikációs ponton. Jelen kérelem a daratumumab hatóanyagú készítmény új beviteli formájára irányul.

A Darzalex alkalmazási előírásában szereplő releváns terápiás javallat a következő:

„Lenalidomiddal és dexametazonnal vagy bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinálva olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra.

Bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal kombinálva olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra.

Lenalidomiddal és dexametazonnal vagy bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva olyan myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak.

Monoterápiában adva, relabáló és refrakter myeloma multiplex kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akiknél a korábbi kezelés egy proteaszóma-inhibitort és egy immunmodulátor hatóanyagot tartalmazott, és akiknél az utolsó kezelés alatt a betegség progressziója következett be.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A kérelmezett indikációban Magyarországon tételes támogatás keretében (9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. melléklet 7/a. pont) az alábbi készítmények érhetőek el: bortezomib, talidomid, lenalidomid, daratumumab, karfilzomib, ixazomib. Daratumumab lenalidomiddal és dexametazonnal (DRd) vagy bortezomibbal és dexametazonnal (DVD) kombinálva harmad vagy negyedvonalban második vagy harmadik relapszust követően alkalmazható

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező komparátorként a jelenleg tételes támogatás keretében elérhető, intravénás daratumumabot tartalmazó DRd és DVd kombinációkat (DRd iv. és DVd iv.) jelölte meg.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzései

A kérelem célja a subcutan adagolású daratumumab támogatásba történő felvétele. Magyarországon támogatás keretében elérhető az intravénás forma, lenalidomiddal és dexametazonnal, illetve bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban, relabáló/refrakter myeloma multiplex harmad és negyedvonalas kezelésében. A hazai finanszírozási környezetet és a rendelkezésre álló evidenciákat figyelembe véve a komparátorválasztás megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A jelenleg folyamatban lévő, fázis II-es, nyílt elrendezésű, multicentrikus, kontroll nélküli MMY2040 (PLEIADES) vizsgálatban a standard terápiákkal kombinált subcutan daratumumab hatásosságát és biztonságosságát értékelték újonnan diagnosztizált és relabáló/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek körében. Jelen beadvány tekintetében a vizsgálat négy kezelési karja közül a DRd (daratumumab subcutan, lenalidomide, dexametazon) kar eredményei relevánsak, amelyre korábban már legalább egy kezelésben részesült, relabáló/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeket vontak be. Az elsődleges végpont a DRd karon az objektív válaszarány (ORR; részleges válasz vagy jobb) volt. Másodlagos végpontok: nagyon jó részleges válasz (VGPR) aránya, minimális reziduális betegség (MRD) aránya, teljes választ (CR) vagy jobbat elérő betegek aránya, infúzióhoz köthető reakciók (IRR) aránya, immunogenitás és daratumumab szérumkoncentráció vizsgálata. A DRd karra összesen 65 beteget vontak be, a 2019. november 11-i adatzáráskor a medián követési idő 14,7 hónap volt. Az ORR értéke 93,8%-nak (90% CI, 86,5-97,9) adódott, mely konzisztens volt az intravénás daratumumab esetében tapasztalt értékkel (POLLUX 3 vizsgálat: 92,9%). A kezelés összességében jól tolerálhatónak bizonyult.

A multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, fázis III-as, jelenleg folyamatban lévő MMY3012 (COLUMBA) egy non-inferioritási vizsgálat, melyben a subcutan és intravénás daratumumab hatásosságát és farmakokinetikai profilját hasonlították össze olyan relabáló/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek körében, akik korábban legalább három terápiában részesültek. A közös elsődleges végpontok az objektív válaszarány (ORR) és a maximális csúcskoncentráció (C_{trough}) voltak. 7,5 hónapos medián követési időnél az ORR és a C_{trough} esetében teljesültek a non-inferioritás előre meghatározott kritériumai. A subcutan kezelésben részesülők körében az ORR 41%-nak, az intravénás kezelésben részesülők körében pedig 37%-nak adódott (RR: 1,11; 95% CI, 0,89-1,37). A C_{trough} értékek geometriai átlagának aránya 107,93% (90% CI, 95,74-121,67) volt. A vizsgálat során a subcutan adagolású daratumumab biztonságossági profilja kedvezőbbnek bizonyult.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

A kérelem szempontjából releváns betegkörben a subcutan daratumumab lenalidomiddal és dexametazonnal alkotott kombinációjának (DRd) hatásosságát és biztonságosságát egy jelenleg folyamatban lévő, fázis II-es, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték.

A két eltérő adagolási forma non-inferioritását egy jelenleg folyamatban lévő, nyílt elrendezésű, randomizált, fázis III-as vizsgálatban igazolták.

4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

A klinikai vizsgálatok során a subcutan és az intravénás forma non-inferioritását sikeresen igazolták, ennél fogva a két készítmény azonos hatásossága és biztonságossága megalapozottnak tekinthető.

A kérelmezett indikáció megegyezik a készítmény alkalmazási előiratában feltüntetett indikációval, amely a korábban legalább egy kezelésben részesült betegek körére vonatkozik, ennek megfelelően másodvonaltól történő alkalmazást tesz lehetővé. A rendelkezésre álló vizsgálati eredmények szintén ebben a betegpopulációban születtek, ugyanakkor a magyarországi finanszírozási eljárásrend a komparátornak választott intravénás daratumumab terápia alkalmazását kizárólag harmad-, illetve negyedvonaltól engedélyezi. A Kérelmező állítása alapján a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés a hazai finanszírozási protokollnak megfelelően, DVd és DRd kombinációkkal szemben mutatja be az eredményeket.

A fentebb ismertetett szempontokat figyelembe véve a beadvány a myeloma multiplex harmad-, illetve negyedvonalas kezelését célzó kérelemként értelmezhető.

A daratumumab két eltérő adagolási formájának non-inferioritását igazolták, ugyanakkor a kérelmezett indikációban a subcutan formával kizárólag lenalidomiddal és dexametazonnal (DRd) kombinációban végeztek vizsgálatot, a bortezomibbal és dexametazonnal (DVd) alkotott kombináció esetében nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatból származó eredmények. Az EMEA ennek hiányában extrapolálta az eredményeket és a subcutan daratumumab bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban (DVd) történő alkalmazását is engedélyezte.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költségminimalizáció típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a subcutan (SC) és intravénás (IV) daratumumab terápiát lenalidomiddal és dexametazonnal (DRd), illetve bortezomibbal és dexametazonnal (DVd) kombinálva hasonlítja össze a Kérelmező alapesetben 30 éves időtávon.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A daratumumab SC és IV közötti non-inferioritást a Kérelmező az MMY3012 (COLUMBA) vizsgálat alapján állapította meg, továbbá az MMY2040 (PLEIADES) vizsgálatban a DVMP és DRd kombinációban a daratumumab SC és IV non-inferioritását igazoló eredmények alapján azzal a feltételezéssel élt, hogy a daratumumab SC és IV azonos kombinációban minden alpopulációban „egyformán hatásos”. Az egységkosztékeket és erőforrás-felhasználást hazai, finanszírozói adatforrásokból, illetve hazai gyakorlat alapján becsülték.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés 30 éves időtávon a daratumumab SC esetében megtakarítást számszerűsít a daratumumab IV terápiával szemben, mely a DRd kombináció esetén XXX Ft, a DVd kombináció esetén XXX Ft. A daratumumab SC által elért megtakarítás forrása döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

Tekintettel arra, hogy a betegjellemzők jelentősen befolyásolják a terápiás költségeket, a magyar betegpopulációra vonatkozó adatok hiányában a daratumumab SC költséghatékonysága a daratumumab IV-vel szemben nem megítélhető.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy DVd kombinációban nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatból származó eredmények, melyek a daratumumab SC és IV azonos hatásosságát igazolják.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1.Becsült betegszám

A Kérelmező a NEAK adatai alapján azzal a feltételezéssel élt, hogy a befogadást követő évben 200 beteg átállítása történik a daratumumab IV-ről SC-re. A befogadást követő második és harmadik évre nem készült betegszámbecslés.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező az alkalmazási előírásban meghatározott dózist figyelembe véve a terápiás költségeket a teljes élethosszon mutatta be, melynek diszkontálás nélküli értéke betegként DRd kombinációban a daratumumab SC esetén XXX Ft, a daratumumab IV esetén XXX Ft, míg DVd kombinációban rendre XXX Ft és XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező a bruttó és nettó költségvetési hatás számítása során a gyógyszerköltségeken túl figyelembe vette az adminisztrációs költségeket és a mellékhatások kezelési költségeit.

A Kérelmező számítása alapján a daratumumab SC bruttó költségvetési hatása a támogató döntést követően a beteg teljes élethosszán DRd kombinációban XXX Ft, DVd kombinációban XXX Ft. A daratumumab SC befogadása esetén a nettó költségvetési hatás a daratumumab IV kezeléssel szemben DRd és DVd kombinációban a döntést követően a beteg teljes élethosszán várhatóan XXX millió Ft és XXX millió Ft körül alakul betegként.

7. Nemzetközi kitekintés

A NICE, az NCPE, az IQWiG, az SMC, a CADTH, a HAS, az LBI-HTA esetén nem volt azonosítható technológia-értékelés a jelen kérelem szempontjából releváns beviteli formára.

8. Konklúzió

A subcutan és az intravénás adagolású daratumumab non-inferioritását fázis III-as, randomizált klinikai vizsgálatban igazolták. A kérelmezett indikációban a subcutan daratumumab lenalidomiddal és dexametazonnal alkotott kombinációjának (DRd) hatásosságát és biztonságosságát egy fázis II-es, nyílt elrendezésű, kontroll nélküli klinikai vizsgálatban értékelték, melynek eredményei alapján a terápia hatásosnak és biztonságosnak bizonyult korábban már legalább egy kezelésben részesült, relabáló/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek körében. A hazai finanszírozási környezet jellemzőit figyelembe véve a beadvány a myeloma multiplex harmad-, illetve negyedvonalas kezelését célzó kérelemként értelmezhető.

A Kérelmező a daratumumab SC kezelés költséghatékonyságát a daratumumab IV terápiával szemben vizsgálta, a számítások alapján a daratumumab SC költséghatékonynak tekinthető a daratumumab IV terápiával összehasonlítva. A Kérelmező elemzése alapján a daratumumab SC befogadása esetén költségmegtakarítás várható.

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

- a bortezomibbal és dexametazonnal (DVd) alkotott kombináció esetében nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatból származó eredmények, melyek a daratumumab SC és IV azonos hatásosságát igazolják,
- tekintettel arra, hogy a betegjellemzők jelentősen befolyásolják a terápiás költségeket, a magyar betegpopulációra vonatkozó adatok hiányában a daratumumab SC költséghatékonysága a daratumumab IV-vel szemben nem megítélhető.