1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános összefoglaló

1.1 A kérelem tárgya

A **Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x5 ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék **tételes** támogatására irányul a következő meglévő indikációs ponton:

7 /a. pont: *Aktív, előrehaladott myeloma multiplex kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szó1ó miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll szerint.*

A készítmény hatóanyaga, az L01FC01 (korábban L01XC24) ATC-kódú **daratumumab**, mely **jelenleg támogatott** 7 /a. tételes pont szerint. A finanszírozási eljárásrend alapján a készítmény harmad- és negyedvonalban alkalmazható támogatottan. **Jelen kérelem a másodvonalas betegcsoportot célozza DRd kombinációban.**

A Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x5 ml alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„*A DARZALEX javallott:*

- *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.”*

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája a **DRd** kombinációra vonatkozóan

	Populáció	**Beavatkozás**	**Komparátor**	**Végpont**
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Aktív, előrehaladott myeloma multiplex kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szó1ó miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll szerint (7/a tételes pont, másodvonal).	DRd	Rd IxaRd* PomVd*	PFS, OS, ORR
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	POLLUX vizsgálat másodvonalas alcsoportja	DRd	Rd	PFS, OS, ORR
	NMA		Rd KRd IxaRd ERd	PFS, OS, PPS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Myeloma multiplexes felnőtt betegek másodvonalas kezelésére	DRd	Rd KRd* IxaRd*	PFS, OS, PPS, QALY

DRd: daratumumab-lenalinomid-dexametazon, ERd: elotuzumab-lenalinomid-dexametazon; IxaRD: ixazomib-lenalinomid-dexametazon, KRd: karfilzomib-lenalinomid-dexametazon, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, PomVd: pomalinomid-bortezomib-dexametazon, PPS: progressziót követő túlélés, Rd: lenalinomid-dexametazon

* Intézményi tájékoztató alapján

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x5 ml
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/16/1101/001
Forgalomba hozatal dátuma:	2016.05.20
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	Ritka betegség kezelésére szolgáló gyógyszer (orphan drug)
Kérelem formai és tartalmi megfelelősége	A kérelem 2023.06.23-án érkezett a Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.08.14-i véleményezési határidővel. A kérelem a korábbi, 220131/8-10 NEAK regisztrációs számú 2022-ben megfogalmazott kérelemhez képest frissített orvossszakmai, egészséggazdaságtani és költségvetési hatásbecslés mellékleteket tartalmaz (részletesen ld. 2. fejezet).
A kérelem NEAK regisztrációs száma	230615/3
A kérelem iktatószáma	OGYÉI/41994-4/2023
	..... **Merész Gergő** főosztályvezető

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

2 Előzmények

A Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x5 ml, a Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x20 ml, és a Darzalex 1800 mg oldatos injekció 1x készítmények társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelmei korábban már több alkalommal átadásra kerültek a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF). A kérelmekkel kapcsolatos alapvető információkat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: A Darzalex másodvonalas indikációkra vonatkozó korábbi kérelmei

NEAK reg. szám	Beérkezés ideje	Véleményezési határidő	Kérelmezett indikáció	TÉB ülés időpontja	TÉB döntés
190227/4 190227/7	2019.03.07.	2019.04.23.	DRd (*iv.*)	2019.05.15	**Elutasító**
190227/8 190227/9			DVd (*iv.*)		
				2019.12.04 Újratárgyalás	**Feltételesen támogató**
200304/1 200304/2	2020.03.20.	2020.04.15.	DRd + DVd (*iv.*)	2020.06.17	**Elutasító**
200728/1	2020.07.30.	2020.09.11 (09.25.)	DRd + DVd (*sc.*, 2L+)	2020.10.21	**Feltételesen támogató**
210312/1 210312/2 210312/3	2021.04.13.	2021.05.17.	DRd + DVd (*iv.* és *sc.)*	2021.05.17.	**Elutasító**
220131/8 220131/9 220131/10	2022.02.07.	2022.02.25.	DRd + DVd (*iv.* és *sc.)*	2022.05.04.	**Feltételesen támogató**

Forrás: Saját szerkesztés

A legutóbbi támogatási kérelemhez készült egészség-gazdaságtani elemzés alapján a DRd alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az Rd komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

A korábbi, Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a DRd terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,13 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Rd komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a DRd terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns küszöbérték (13 millió Ft/QALY).

A Kérelmező becslése alapján a támogató döntést követő3 évben, 7-40-33 fő kezelése mellett támogatott áron, a DRd terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. Az Rd és KRd komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A jelenlegi beadvány a korábbi, 220131/8-10 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő változtatásokat tartalmazza:

- az elemzést a KRd és IxaRd komparátorokkal került kiegészítésre
- frissítésre kerültek az epidemiológiai adatok
- bemutatásra került az ESMO és az NCCN legfrissebb irányelve
- A Kérelmező hivatkozva a 2022. év decemberében megjelent, NEAK által közölt hematológiai tájékoztatóra bemutatta a finanszírozási protokollon túl alkalmazható terápiás rezsimeket
- A kérelem az alábbi evidenciákkal került kiegészítésre:
    - A POLLUX vizsgálat eredményei kiterjesztett követési idővel
    - A POLLUX vizsgálat végső OS eredményei
    - A POLLUX vizsgálat alcsoportelemzése citogenetikai rizikó szerint
    - A POLLUX vizsgálat alcsoportelemzése a korai vagy késői relapszust elszenvedő betegek csoportjaiban
    - A POLLUX vizsgálatban az MRD-negativitást és tartós MRD-negativitást elérők arányának vizsgálata 54,8 követési idő elteltével
- A Kérelmező a korábbiakhoz képest továbbá az alábbi módosításokkal nyújtotta be kérelmét:
    - A Kérelmező kiegészítette az elemzés komparátorait, frissítette a hatásossági, hasznossági és költséginputokat, továbbá a mortalitási adatokat.
    - A Kérelmező frissítette a progressziót követő terápiák arányát.
    - A progresszió előtti és utáni egészségi állapot hasznossági értéke frissítésre került az MMY3003 vizsgálat eredményei alapján. Előbbi 0,73-ról 0,68-ra, míg utóbbi hasznossági érték 0,7-ről 0,65-re csökkent.
    - A DRd karon a progresszió mentes túlélést a korábbi exponenciális eloszlás helyett log-logisztikus eloszlással, a teljes túlélést lognormális helyett exponenciális eloszlással becsülte.
    - A Kérelmező frissítette továbbá a magyar populáció mortalitási adatait is (2017. évről 2020. évi adatokra).
    - A Kérelmező szcenárióelemzés keretében bemutatta a költséghatékonysági eredményeket XXX%-os árcsökkentés mellett és egységesen az IRd kezelés medián terápiás idejét feltételezve.
    - A Kérelmező a költségvetési hatást 4 éves időtávon számszerűsítette.

A kérelem legutóbbi benyújtása óta továbbá megjelent a NICE, IQWiG és HAS technológia-értékelő irodák értékelése, melyeket a 6. fejezetben részletezünk.

A POLLUX vizsgálat eredményei kiterjesztett követési idővel[1]

44,3 hónap medián követési időt követően a medián PFS 44,5 vs. 17,5 hónap volt a DRd és Rd karokon (PSF HR: 0,44; 95% CI: 0,35–0,55; p<0,0001). Azon betegek esetében, akik egy korábbi vonali terápiában részesültek, a medián PFS-t nem érték el a DRd karon és 19,6 hónap volt az Rd karon (L2 PFS HR: 0,42; 95% CI: 0,30–0,58; p<0,0001). Az ORR 92,9% vs. 76,4%-nak bizonyult (p<0,0001). Komplett választ a betegek CR 56,6% vs. 23,2%-a ért el (p<0,0001), MRD negativitást 30,4% vs. 5,3%-uk (p<0,0001). A következő terápiáig eltelt medián idő 50,6 vs. 23,1 hónap volt (TTNT HR: 0,39; 95% CI: 0,31–0,50; p<0,0001), a medián PFS2-t nem

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

érték el a DRd karon és 31,7 hónap volt az Rd karon (PFS2 HR: 0,53; 95% CI: 0,42–0,68; p<0,0001). Új biztonságossági aggály nem merült fel.

A POLLUX vizsgálat végső OS eredményei[2]

Az OS elemzését 79,7 hónap medián követési idő elteltével végezték. A medián OS 67,6 vs. 51,8 hónapnak bizonyult a DRd és Rd karokon (HR: 0,73; 95% CI: 0,58-0,91; p=0,0044). Az eredmények a legtöbb alcsoportban konzisztensek voltak, beleértve a 65 év feletti betegeket és az egy, két vagy három korábbi terápiás vonalat kapó betegeket, ISS III stádiumú betegségben szenvedőket, magas kockázatú citogenetikai rendellenességekkel rendelkezőket. A 2L alcsoportban a medián OS 77,8 vs. 57,7 hónapnak bizonyult (HR: 0,75; 95% CI: 0,56-1,02). A betegek 44,9% vs. 74,7%-a kapott követő terápiát, az Rd ágon ennek 58%-a daratumumab volt.

A POLLUX vizsgálat alcsoportelemzése citogenetikai rizikó szerint[3]

A *post hoc* alcsoportelemzést 44,3 hónap medián követési idő elteltével végezték. Magas citogenetikai kockázat akkor volt megállapítható, ha jelen volt legalább egy a következő rendellenességek közül: t(4;14), t(14;16), vagy del17p. A betegek 77%-ánál végeztek citogenetikai vizsgálatot, akiknek 12-12%-a tartozott magas citogenetikai kockázatú csoportba a DRd és Rd karokon, a betegek 68% vs. 62%-a esetén volt jellemző standard citogenetikai rizikó. A medián PFS-t a standard rizikójú csoportban nem érték el a DRd karon, az Rd karon 18,6 hónap volt (PFS $HR_{\text{standard citogen}}$: 0,43; 95% CI: 0,32–0,57; p<0,0001). A magas rizikójú csoportban a medián PFS 26,8 vs. 8,3 hónap volt (PFS $HR_{\text{magas rizikó}}$: 0,34; 95% CI: 0,16–0,72; p=0,0035). Egy korábbi terápiás vonalban részesült betegek esetén a medián PFS-t a standard rizikójú csoportban nem érték el a DRd karon, az Rd karon 20,2 hónap volt (L2 PFS $HR_{\text{standard citogen}}$: 0,41; 95% CI: 0,27–0,63; p<0,0001). Egy korábbi terápiás vonalban részesült betegek esetén a medián PFS a magas rizikójú csoportban 29,6 vs. 6,6 hónap volt (L2 PFS $HR_{\text{magas rizikó}}$: 0,26; 95% CI: 0,09–0,75; p=0,0083). Az ORR, a legalább nagyon jó parciális választ és a komplett remissziót elérők aránya magasabb volt a DRd karon függetlenül a citogenetikai kockázati állapottól. A biztonságossági profil konzisztens volt a korábbi eredményekkel.

A POLLUX vizsgálat alcsoportelemzése a korai vagy késői relapszust elszenvedő betegek csoportjaiban[4]

A *post hoc* alcsoportelemzést 79,7 hónap medián követési idő elteltével végezték. Korai relapszus esetén a relapszus az első terápiás vonal megkezdése után 18 hónapon belül történik, míg késői relapszus esetén legalább 18 hónap elteltével. A POLLUX vizsgálatból 99 résztvevőt soroltak a korai relapszus, 196-ot a késői relapszus csoportba. A DRd-vel elért komplett válasz aránya magasabb volt az Rd-hez képest a korai relapszus alcsoportban (53% vs. 12%; p<0,0001), illetve a késői relapszus alcsoportban is (62% vs. 38%; p=0,0012). Az MRD-negativitási arány is magasabb volt a DRd kezelés mellett függetlenül a relapszus időpontjától (korai relapszus alcsoport: 30% vs. 4%; p=0,0006; késői relapszus alcsoport: 34% vs. 14%; p=0,0009).

MRD-negativitás a POLLUX vizsgálatban[5]

Post hoc elemzés keretében az MRD (Minimal residual disease) és a megtartott MRD negativitást vizsgálták 54,8 hónap medián követési idő elteltével. Az ITT-populációban az

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

MRD-negativitás aránya 32,5% vs. 6,7% volt a DRd és Rd karokon (p<0,0001). Több beteg ért el tartós MRD negativitást ≥ 6 hónapig (20,3% vs. 2,1%; p<0,0001), és ≥ 12 hónapig (16,1% vs. 1,4%; P<0,0001).

Életminőség a POLLUX vizsgálatban[6]

A vizsgálatban az életminőséget a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item (EORTC QLQ-C30) és a EuroQol 5-dimensional descriptive system questionnaire segítségével értékelték. A kiindulási értékhez képesti átlagos EORTC QLQ-C30 változás szignifikánsan nagyobb volt az egészségi állapot, fizikai működés és fájdalom pontszámokban a DRd csoportban, azonban a változások nagysága alacsony volt, ami arra utal, hogy nincs jelentős hatással az egészséggel kapcsolatos életminőségre. Az egyes alcsoportok eredményei hasonlóak voltak a teljes populáció eredményeihez.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a POLLUX vizsgálat nyílt elrendezése miatt az életminőségi adatok csak korlátozottan felhasználhatók.

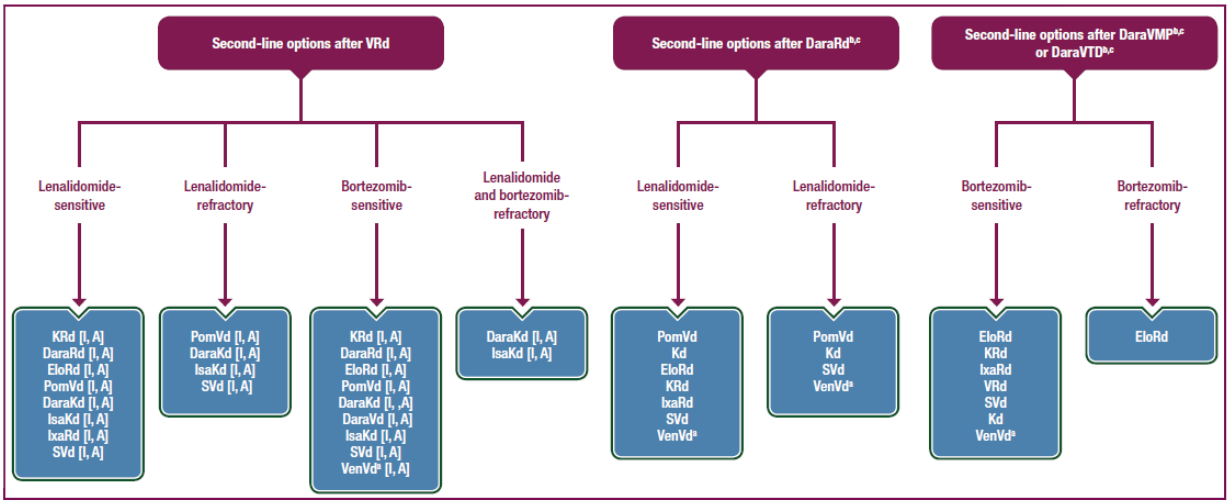
1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

3 A kérelemben szereplő gyógyszer orvosszakmai értékelésének összefoglalása

3.1 A kérelmezett terápiára vonatkozó legfrissebb irányelvi ajánlások bemutatása

Az **ESMO** 2021-es irányelvében[7] a DRd kezelést I, A erősséggel javasolja másodvonalban, VRd kezelést követően, lenalinomid szenzitív illetve bortezomib szenzitív esetekben. A DVd kezelést VRd után, bortezomib szenzitív esetben I, A erősséggel javasolja.

1. ábra: A myeloma multiplex másodvonalas kezelési algoritmusa az ESMO irányelve alapján



Forrás: ESMO[7]

Az **NCCN** 3.2023-as irányelvében[8] 1-3 megelőző terápiát követően a DRd kezelést Category 1 ajánlással javasolja a bortezomid refrakter betegkörben, a DVd kezelést pedig szintén Category 1 ajánlással lenalinomid refrakter betegkörben. Mindkét kezelési sémát a preferált kezelések közé sorolják.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

2. ábra: Az MM kezelési lehetőségei 1-3 megelőző terápiát követően az NCCN irányelve alapján – preferált kezelések

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA[a-d,l-m]	
Preferred Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies) *Order of regimens does not indicate comparative efficacy*	
• If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated. • For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate. • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone	
Bortezomib-Refractory	**Lenalidomide-Refractory**
• Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone *After one prior therapy including lenalidomide and a PI* ‣ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) *After two prior therapies including lenalidomide and a PI* ‣ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) *After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy* ‣ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone	• Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone *After one prior therapy including lenalidomide and a PI* ‣ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) *After two prior therapies including lenalidomide and a PI* ‣ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) *After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy* ‣ Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) ‣ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone

Forrás: NCCN[8]

3. ábra: Az MM kezelési lehetőségei 1-3 megelőző terápiát követően az NCCN irányelve alapján – egyéb javasolt kezelések

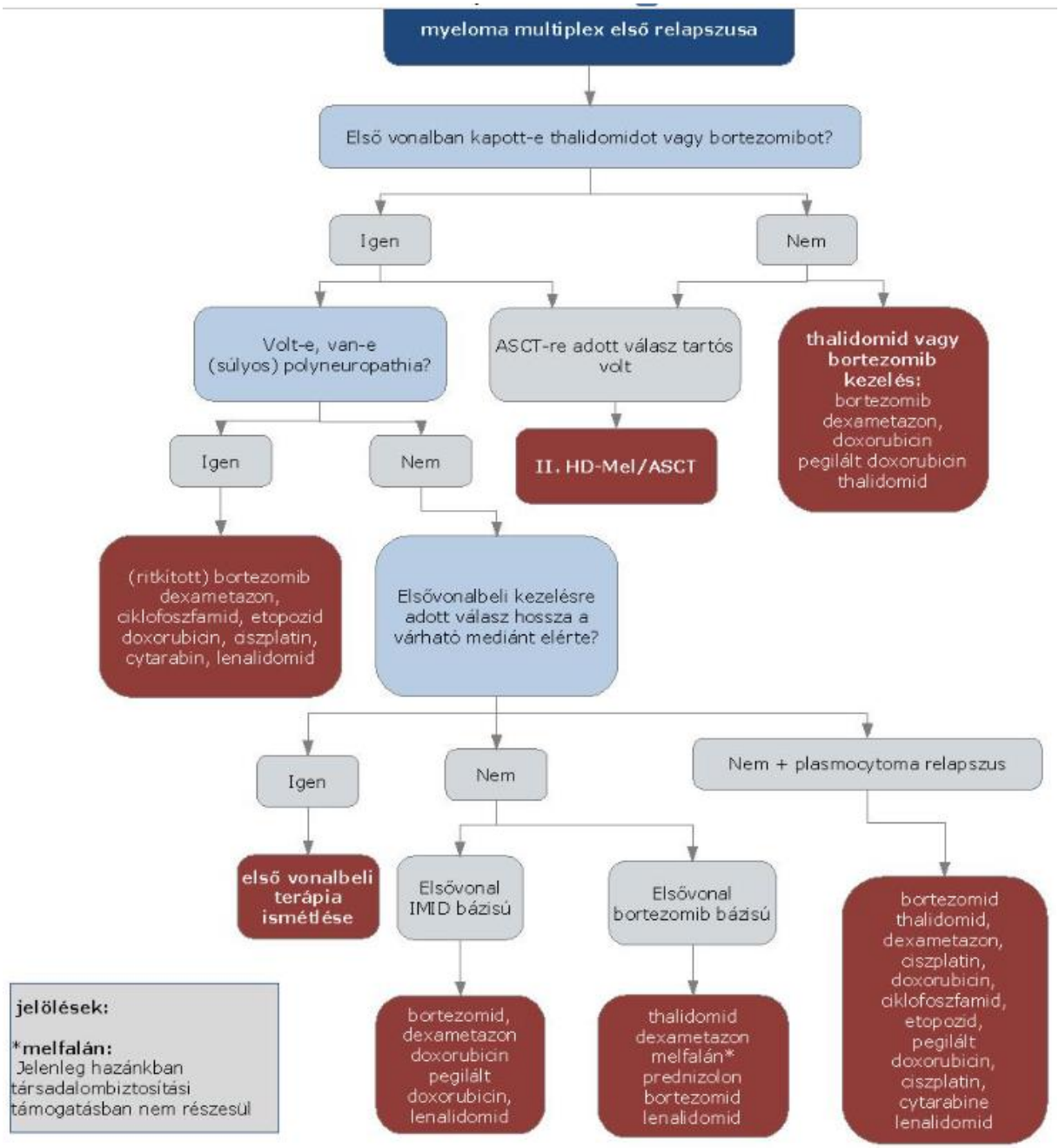
THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA[a-d,l-o]	
• If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated. • For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate.	
Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
• Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone	*After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy* ‣ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone *After two prior therapies including lenalidomide and a PI* ‣ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone
Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
• Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)/dexamethasone • Selinexor/daratumumab/dexamethasone • Selinexor/carfilzomib/dexamethasone • Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients	*After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy* ‣ Pomalidomide/dexamethasone (category 1) ‣ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone *For treatment of aggressive MM* ‣ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) ‣ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) *After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD* ‣ Daratumumab

Forrás: NCCN[8]

Hazai környezetben a myeloma multiplex kezelést a hatályos finanszírozási eljárásrend (19. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez)[9] határozza meg. Az első relapszus után jelenleg az előző kezelés ismétlése, bortezomib- vagy talidomid-alapú kezelés, ill. bortezomib refrakteritás és intolerancia esetén lenalidomid tartalmú kezelés adható; valamint második ASCT is szóba jön.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

4. ábra: A myeloma multiplex kezelésének finanszírozási eljárásrendje



Forrás: 19. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez[9]

A kérelmezett indikációban Magyarországon tételes támogatás keretében (9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. melléklet 7/a. pont)[10] az alábbi készítmények érhetőek el: bortezomib, daratumumab, karfilzomib, ixozomib, pomalidomid. Daratumumab lenalidomiddal és dexametazonnal (DRd) vagy bortezomibbal és dexametazonnal (DVd) kombinálva jelenleg

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

harmad vagy negyedvonalban, második vagy harmadik relapszust követően alkalmazható. A talidomid és lenalinomid terápiák EÜ100 38/c. pont szerint támogatottak.

A NEAK 2022-es intézményi tájékoztatója alapján[11]:

- Első vonalban beleértve a transzplantációt követő fenntartó kezelést is: bortezomib, talidomid, lenalidomid hatóanyag tartalmú készítmények választhatók.

- Másodvonalban a fentieken túl: ixazomib, pomalidomid hatóanyag tartalmú készítmények választhatók. Bortezomib és lenalidomid rezisztens betegek esetén másodvonalban karfilzomib terápia alkalmazandó.

3.2 Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a lenalidomid + dexametazon (Rd) valamint a karfilzomib + lenalidomid + dexametazon (KRd) és ixazomib + lenalidomid + dexametazon (IxaRd) kombinációk a komparátor terápiák.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelem legutóbbi benyújtása óta a Kérelmező az elemzést a KRd és IxaRd komparátorokkal egészítette ki.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a karfilzomib és ixazomib kombinációk a myeloma multiplex kezelésének finanszírozási eljárásrendje szerint harmad- és negyedvonalban adhatók, ugyanakkor a NEAK 2022-es intézményi tájékoztatója alapján másodvonalban is alkalmazhatók.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével részben megfelelő. A komparátor-választás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- A NEAK 2022-es intézményi tájékoztatója alapján a karfilzomib másodvonalban bortezomib és lenalidomid rezisztencia esetén alkalmazható, így a lenalinomid tartalmú DRd kezeléseknek nem lehet komparátora. Továbbá a POLLUX klinikai vizsgálatban a lenalinomid refrakteritás kizáró tényező volt, így a két kezelés célpopulációja nem összefésülhető.

3.3 Relatív hatásosság

DRd vs. Rd

A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a POLLUX[12] klinikai vizsgálatból származnak, mely egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, fázis III. vizsgálat, 569 relabáló vagy refakter myeloma multiplexben (RRMM) szenvedő beteg bevonásával, akik legalább egy korábbi vonal terápiában részesültek. A betegek 1:1 arányban kerültek a DRd és Rd karokra. A primer végpont a PFS volt. *44,3 hónap medián követési idő*t[1] követően a medián PFS 44,5 vs. 17,5 hónap volt a DRd és Rd karokon (HR: 0,44; 95% CI: 0,35–0,55; p<0,0001). Egy korábbi vonali terápiában részesül betegek esetén a medián PFS-t nem érték el a DRd karon és 19,6 hónap volt az Rd karon (HR: 0,42; 95% CI: 0,30–0,58; p<0,0001). Az ORR 92,9% vs.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

76,4%-nak bizonyult (p<0,0001). A következő terápiáig eltelt medián idő 50,6 vs. 23,1 hónap volt (HR: 0,39; 95% CI: 0,31–0,50; p<0,0001), a medián PFS2-t nem érték el a DRd karon és 31,7 hónap volt az Rd karon (HR: 0,53; 95% CI: 0,42–0,68; p<0,0001). *Az OS elemzését*[2] 79,7 hónap medián követési idő elteltével végezték. A medián OS 67,6 vs. 51,8 hónap volt a DRd és Rd karokon (HR: 0,73; 95% CI: 0,58-0,91; p=0,0044). A betegek 44,9% vs. 74,7%-a kapott követő terápiát, az Rd ágon ennek 58%-a daratumumab volt. *Biztonságosság:* A leggyakoribb 3-4. fokozatú mellékhatás a neutropenia (51,9% vs. 37,0%), thrombocytopenia (12,7% vs. 13,5%) és vérszegénység (12,4% vs. 19,6%) voltak, mellékhatás miatti terápia megszakítás az esetek 6,7% vs. 7,8%-ában fordult elő.

A TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 10 beteg a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 100 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 9,95 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva a 2L betegcsoportban.

DRd vs. KRd

Direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. A relatív hatásosság vizsgálata céljából a Kérelmező egy hálózatos metaanalízist (NMA)[13] mutatott be, melyben olyan RRMM-ben szenvedő betegek kerültek beválogatásra, akik legalább egy korábbi terápiában részesültek. Az elemzésben két külön hálózat és betegpopuláció került kialakításra:

- az egyik populáció az MMY3003 vizsgálati populációt tükrözi (Rd kezelésre indikáltak)
- a másik populáció az MMY3004 vizsgálati populációt tükrözi (Vd kezelésre indikáltak)

Két különböző klinikai bizonyítékhálózatot hoztak létre, egyet-egyet a daratumumab kombinációk mindegyikéhez (DRd és DVd). Közös komparátor hiányában, továbbá a beválogatási kritériumok nagyfokú heterogenitása miatt a két hálózat nem kombinálható globális hálózattá.

3. táblázat: Az elemzés két hálózatában szereplő kezelések

Network 1: IMiD-containing Network	Network 2: IMiD-free Network
DARA+LEN+DEX (DRd)	DARA+BOR+DEX (DVd)
LEN+DEX (Rd)	BOR+DEX (Vd)
CAR+LEN+DEX (CRd)	CAR+DEX (Cd)
ELO+LEN+DEX (ERd)	PANO+BOR+DEX
IXA+LEN+DEX (IRd)	CYC+BOR+DEX

Abbreviations: BOR = bortezomib; CAR = carfilzomib; CYC = cyclophosphamide; DARA = daratumumab; DEX = dexamethasone; ELO = elotuzumab; IMiD = immunomodulatory drug; IXA = ixazomib; LEN = lenalidomide; PANO = panobinostat

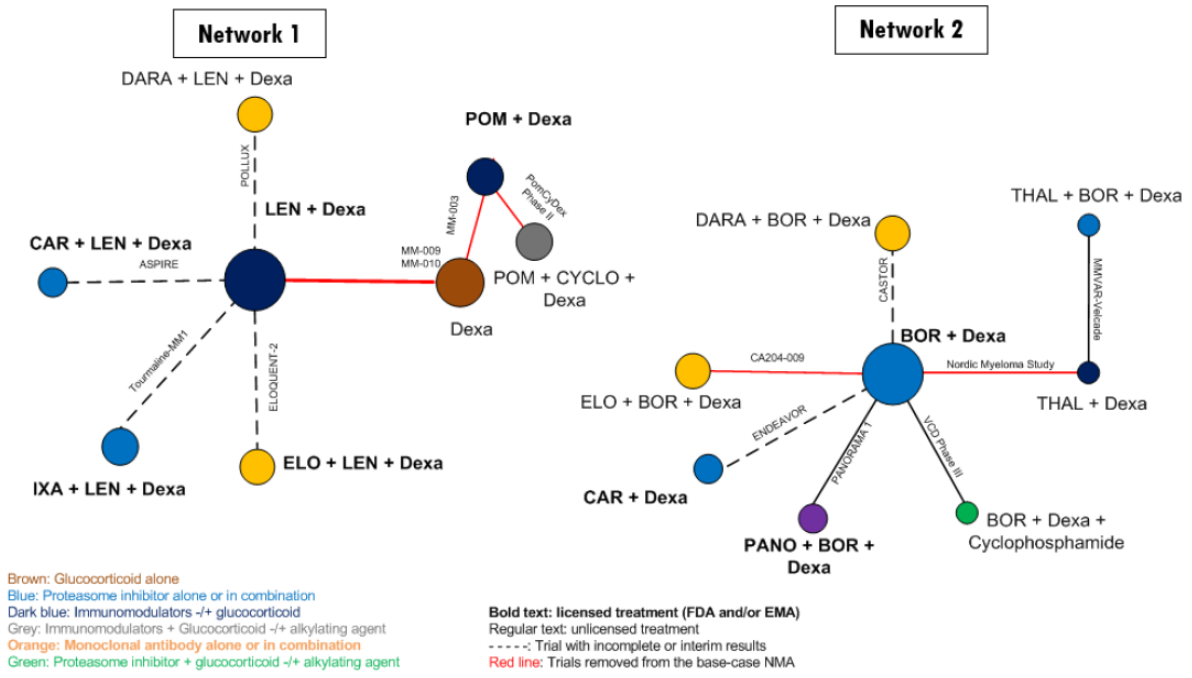
Forrás: Csatolt dokumentum

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Bayes-féle hálózatos metaanalízist végeztek, melyben a fő végpontok a PFS és OS voltak.

5. ábra: A csatolt hálózatos metaanalízis diagramja

NMA Diagrams



Abbreviations: BOR = bortezomib; CAR = carfilzomib; CYCLO = cyclophosphamide; DARA = daratumumab; Dexa = dexamethasone; ELO = elotuzumab; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IXA = ixazomib; LEN = lenalidomide; NMA = network meta-analysis; PANO = panobinostat; POM = pomalidomide; THAL = thalidomide

Forrás: Csatolt dokumentum

Az elemzés eredményei alapján a DRd kombinációs terápia PFS tekintetében az összes beválogatott komparátornál szignifikánsan jobbnak bizonyult.

4. táblázat: A relatív hatásosságot jellemző PFS veszélyhányadosok az elemzésben

Network 1: PFS HRs and 95% CrIs

Outcome	PFS HRs [95% CrIs] (Probability of DRd Being Better than Comparator)
DRd vs. Rd	0.44 [0.35, 0.56] (100%)
DRd vs. KRd	0.64 [0.47, 0.87] (99.8%)
DRd vs. ERd	0.62 [0.46, 0.84] (99.9%)
DRd vs. NRd	0.59 [0.42, 0.83] (99.9%)

Abbreviations: CrI = credible interval; ERd = elotuzumab + lenalidomide+ dexamethasone; DRd = daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; HR = hazard ratio; KRd = carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone; NRd = ixazomib + lenalidomide + dexamethasone; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide + dexamethasone

Forrás: Csatolt dokumentum

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

OS tekintetében a DRd kezelés a beválogatott komparátoroknál numerikusan jobbnak bizonyult, de az eredmények nem voltak szignifikánsak.

5. táblázat: A relatív hatásosságot jellemző OS veszélyhányadosok az elemzésben

Network 1: OS HRs and 95% CrIs

Outcome	OS HRs [95% CrIs] (Probability of DRd Being Better than Comparator)
DRd vs. Rd	0.77 [0.57, 1.04] (95.6%)
DRd vs. KRd	0.97 [0.69, 1.38] (56.0%)
DRd vs. ERd	0.99 [0.68, 1.43] (53.0%)
DRd vs. NRd	0.85 [0.56, 1.30] (77.2%)

Abbreviations: CrI = credible interval; ERd = elotuzumab + lenalidomide+ dexamethasone; DRd = daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; HR = hazard ratio; KRd = carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone; NRd = ixazomib + lenalidomide + dexamethasone; OS = overall survival; Rd = lenalidomide + dexamethasone

Forrás: Csatolt dokumentum

Megjegyzendő, hogy az NMA-ban a progresszió utáni túlélés a DRd karon alacsonyabb volt az Rd-hez képest. Az elemzés készítői szerint ez a tendencia valószínűleg a szelekciós torzítás eredménye, mivel a korábban progrediált betegek állapota valószínűleg rosszabb. Ezen kívül a daratumumab monoterápia követő terápiaként megjelent az Rd karon, ami további torzításhoz vezethetett.

A TéF által célzott irodalomkeresés során azonosított további publikációk alapján a relatív hatásosságra vonatkozóan az alábbi információk állnak rendelkezésre:

- Arcuri és mtsai által 2021-ben közölt NMA eredményei alapján PFS és OS tekintetében nem volt szignifikáns különbség.[14]
- Dimopoulos és mtsai által 2018-ban közölt NMA eredményei alapján a DRd szignifikánsan jobban javította a PFS-t (HR: 0,54) hasonló OS és ORR mellett.[15]
- Maiese és mtsai által 2018-ban közölt NMA eredményei alapján DRd statisztikailag szignifikánsan javította a PFS-t a KRd-hez képest (HR: 0,60 [0,43-0,82]). A másodvonalas alcsoportban az eredmény nem volt szignifikáns (HR: 0,59 [0,35, 1,01]).[16]
- Egy 2023-ban, 12 olasz centrum adatait közölt valós életbeli vizsgálatban a másodvonalasan alkalmazott DRd kezelés szignifikánsan hosszabb PFS (29,8 vs. 22,5 hónap; p=0,028) és hasonló OS értékeket eredményezett a 3-4. fokozatú nem hematológiai toxicitás alacsonyabb aránya mellett (OR: 0,4, P<0,001) mint a KRd.[17]

DRd vs. IxaRD

A relatív hatásosságra vonatkozó evidenciák a korábban bemutatott hálózatos metaanalízisből származtak.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A TéF által célzott irodalomkeresés során azonosított további publikációk alapján a relatív hatásosságra vonatkozóan az alábbi információk állnak rendelkezésre:

- Arcuri és mtsai által 2021-ben közölt NMA eredményei alapján PFS és OS tekintetében nem volt szignifikáns különbség[14]
- Dimopoulos és mtsai által 2018-ban közölt NMA eredményei alapján a DRd szignifikánsan jobban javította a PFS-t (HR: 0,50) hasonló OS és ORR mellett.[15]
- Maiese és mtsai által 2018-ban közölt NMA eredményei alapján DRd statisztikailag szignifikánsan csökkentette a progresszió vagy a halálozás kockázatát az IxaRd-hez képest (HR: 0,58 [0,41-0,81]). A másodvonalas alcsoportban az eredmények konzisztensek voltak. [16]
- DerSarkissian és mtsai által 2023-ban közölt NMA eredményei alapján a DRd szignifikánsan jobb PFS és ORR értékeket eredményezett hasonló OS értékek mellett.[18]

DRd vs. PomVd

A TéF által célzott irodalomkeresés során azonosított publikációk alapján a relatív hatásosságra vonatkozóan az alábbi információk állnak rendelkezésre:

- Arcuri és mtsai által 2021-ben közölt NMA eredményei alapján PFS és OS tekintetében nem volt szignifikáns különbség[14]

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

4 A kérelmezett gyógyszer egészség-gazdaságtani értékelése

4.1 Jelen kérelem egészség-gazdaságtani értékelése

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

- A Kérelmező kiegészítette az elemzés komparátorait a karfilzomib-lenalidomid-dexametazon és az ixazumab+lenalidomid+dexametazon terápiákkal.
- A DRd karon a progressziómentes túlélést a korábbi exponenciális eloszlás helyett log-logisztikus eloszlással, a teljes túlélést lognormális helyett exponenciális eloszlással becsülte.
- A Kérelmező frissítette továbbá a magyar populáció mortalitási adatait is (2017. évről 2020. évi adatokra).
- A progresszió előtti és utáni egészségi állapot hasznossági értéke frissítésre került az MMY3003 vizsgálat eredményei alapján. Előbbi 0,73-ról 0,68-ra, míg utóbbi hasznossági érték 0,7-ről 0,65-re csökkent.
- A Kérelmező frissítette költséginputokat, valamint
- a progressziót követő terápiák arányát.
- A Kérelmező szcenárióelemzés keretében bemutatta a költséghatékonysági eredményeket XXX%-os árcsökkentés mellett és egységesen az IRd kezelés medián terápiás idejét feltételezve.
- A Kérelmező a költségvetési hatást 4 éves időtávon számszerűsítette.

4.1.1 Költséghatékonyság

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a DRd jelentős többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott Rd, KRd és IRd terápiákhoz képest. Az alapeseti elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 30 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén releváns küszöbérték felett van.

Az egészség-gazdaságtani irányelv[19] a költséghatékonysági küszöbértéket a nem ritka betegségek kezelésére szánt gyógyszerek esetén a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) értéke mentén definiálja.

$$\textit{többlet} - \textit{egészségnyereség mutató}\ (TEM) = \frac{QALY_{\textit{vizsgált technológia}} - QALY_{\textit{komparátor}}}{QALY_{\textit{vizsgált technológia}}}$$

$$TEM_{DRd\ vs.\ Rd} = \frac{4{,}27 - 3{,}08}{4{,}27} \approx 0{,}28$$

$$TEM_{DRd\ vs.\ KRd} = \frac{4{,}27 - 3{,}62}{4{,}27} \approx 0{,}15$$

$$TEM_{DRd\ vs.\ IRd} = \frac{4{,}27 - 3{,}32}{4{,}27} \approx 0{,}22$$

Rd komparátor esetében a TEM értéke 0,25 és 0,60 közé esik, így az irányadó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP kétszerese, azaz 11 381 206 Ft/QALY

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

lenne, míg KRd és IRd terápiákkal való összehasonlításban az egy főre jutó GDP másfélszerese, azaz 8 535 905 Ft/QALY. A releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX% az Rd komparátor esetén, XXX% a KRd és XXX% az IRd komparátor esetén.

A többlet-egészségnyereség forrása a PFS állapotban eltöltött időből, míg a többletköltségek forrása a daratumumab gyógyszerköltségei, ugyanakkor megtakarítások várhatóak a progresszió után a követő terápiák, illetve a halálesetek elkerült költségeiből.

A Kérelmező továbbá bemutatta a költséghatékonysági eredményeket is a Darzalex XXX%-os árcsökkentése mellett egységesen az IRd kezelés medián terápiás idejét feltételezve.

4.1.2 Költségvetési hatás

A Kérelmező a betegszám becslését a Nemzeti Rákregiszter adatai és szakértői becslés alapján határozta meg, mely alapján a teljes kezelt betegszám a DRd terápia esetében, másodvonalban (rendre 36%, 39%, 41%, 45%-os várható piaci részesedést feltételezve) az 1., 2., 3., és 4. év végére 80, 85, 90 és 100 főre tehető.

A költségvetési hatás elemzésben a daratumumab 100 mg-os, 400 mg-os és 1800 mg-os kiszerelések listaáron számított bruttó nagykereskedelmi ára rendre XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft, terápiaköltsége az első évben IV esetén XXX Ft, SC kiszerelés esetén XXX Ft, mely a második évtől rendre XXX Ft-ra és XXX Ft-ra csökken. Az MMY3003 klinikai vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a DRd gyógyszeres kezelés várható kúra költsége IV esetén XXX Ft, SC esetén XXX Ft. A komparátor Pd gyógyszeres kezelés várható kúra költsége XXX Ft 6,6 hónap mellett, Kd esetén 20,4 hónap mellett XXX Ft és IRd esetén 15,6 hónap mellett XXX Ft.

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a DRd terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán a daratumumab gyógyszerköltsége XXX Ft). A Pd, KRd és IRd komparátor terápiák, valamint a DRd egyedi méltányossági kérelmek keretében finanszírozott költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

A Kérelmező szcenárióelemzés keretében megvizsgálta a XXX%-os árcsökkentés mellett egységesen az IRd kezelés medián terápiás idejét feltételezve a várható nettó költségvetési hatás nagyságát, mely az alapesetihez képest XXX Ft-ra mérséklődik.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a lenalidomid + dexametazon (Rd) valamint a karfilzomib + lenalidomid + dexametazon (KRd) és ixazomib + lenalidomid + dexametazon (IxaRd) kombinációk a komparátor terápiák. A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével részben megfelelő. A komparátor-választás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- A NEAK 2022-es intézményi tájékoztatója alapján a karfilzomib másodvonalban bortezomib és lenalidomid rezisztencia esetén alkalmazható, így a lenalinomid tartalmú DRd kezeléseknek nem lehet komparátora. Továbbá a POLLUX klinikai vizsgálatban a lenalinomid refrakteritás kizáró tényező volt, így a két kezelés célpopulációja nem összefésülhető.
- A NEAK 2022-es intézményi tájékoztatója alapján másodvonalban pomalidomid hatóanyag tartalmú készítmény is adható, így a nemzetközi irányelveket is figyelembe véve a PomVd rezsim is releváns komparátor lehet, alkalmazási előírás szerint azon betegek esetében, akik korábban már legalább egy, lenalidomidot tartalmazó kezelésben részesültek. Ugyanakkor tekintettel arra, hogy az egyik kezelés bortezomib, a másik lenalinomid alapú, a két kombinációs terápia célpopulációja csak részben fedi egymást, illetve a finanszírozási eljárásrendben a kezelés még nem szerepel.

A megjelölt komparátorokkal szemben a benyújtott hálózatos metaanalízis alapján a DRd terápia csak a PFS végponton nyújtott szignifikáns előnyt, OS tekintetében az eredmények nem voltak szignifikánsak.

Megjegyzendő, hogy a mellékelt NMA-ban a DRd terápia az Rd kombinációval szemben sem nyújtott szignifikáns OS előnyt, ugyanakkor ez alacsonyabb szintű evidencia, mint a pivotális POLLUX vizsgálat, melyben szignifikáns OS előny volt megfigyelhető a DRd terápia javára. Mindazonáltal a diszkrepancia az NMA interpretálhatóságát megkérdőjelezi.

A csatolt NMA-ban a progresszió utáni túlélés a DRd karon alacsonyabb volt az Rd-hez képest. Az elemzés készítői szerint ez a tendencia valószínűleg a szelekciós torzítás eredménye, mivel a korábban progrediált betegek állapota valószínűleg rosszabb. Ezenkívül a daratumumab monoterápia követő terápiaként megjelent az Rd karon, ami további torzításhoz vezethetett.

A hivatkozott hálózatos metaanalízisben a korábban legalább egy terápiás vonal kezelésben részesült betegek kerültek beválogatásra (2L+), azaz a beválogatott populáció tartalmazta a jelenleg már támogatott 3L+ populációt is, ami a 2L populáció relatív hatásossági eredményeit torzíthatta.

A hivatkozott hálózatos metaanalízis torzítási kockázata pontosan nem ismert, a csatolt dokumentum nem tartalmaz erre vonatkozó információkat.

A POLLUX vizsgálatban az Rd karon a résztvevők 58%-a részesült követő terápiaként daratumumab kezelésben, ami az OS eredményeket konzervatív irányba torzíthatta. A DRd kezelés nyújtotta OS előny ennek ellenére szignifikáns volt a teljes vizsgálati populációban (2L+), a 2L alcsoportban a DRd kezelés több, mint 20 hónapos OS előnnyel járt az Rd kezeléssel szemben, de az eredmény nem volt szignifikáns.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A POLLUX vizsgálat nyílt elrendezése az életminőségi adatokat korlátozottan teszi felhasználhatóvá.

A kezdeti és első relapszus utáni kezelés tekintetében a hazai finanszírozás eltér a nemzetközi irányelvek által javasoltaktól.

5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező a korábban benyújtott elemzésekhez képest a klinikai vizsgálati adatok változatlansága ellenére úgy módosított a PFS és OS görbék extrapolációjához alkalmazott eloszlásokon a DRd karon, hogy azok kedvezőbb túlélési adatokat eredményezzenek. Az egészség-gazdaságtani modell ugyanakkor tartalmazza a „*Test based on AIC and BIC*" munkalapon a klinikai vizsgálati adatokra legjobban illeszkedő eloszlásokat, illetve az illeszkedés jóságát mutató statisztikai mutatószámok értékét (AIC, BIC). A statisztikai információs kritériumok szerint a legjobban illeszkedő eloszlásokat az alábbi táblázatban összegezzük.

6. táblázat: AIC és BIC alapján a legjobban illeszkedő eloszlások

	AIC	BIC
DRd PFS	log-normális	exponenciális
DRd OS	exponenciális	exponenciális
DRd TTD	exponenciális	exponenciális
Rd PFS	log-normális	log-normális
Rd OS	exponenciális	exponenciális
Rd TTD	log-logisztikus	exponenciális

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani modell

A benyújtott elemzés alapesetében választott eloszlások nem tekinthetők megalapozottnak tekintettel arra, hogy a Kérelmező nem a legjobban illeszkedő eloszlásokra módosította a modell alapbeállításait, ugyanakkor a változtatást nem indokolta, továbbá csak a DRd karon történt változás és olyan irányba, mely a DRd terápia hatásosságát kedvezőbbnek tűnteti fel, a várható többlet-egészségnyereség és többletköltség mértéke felülbecsült lehet. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az eloszlások változtatása egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős figyelembe véve, hogy a legjobban illeszkedő eloszlások (AIC/BIC) mellett a daratumumab árának változtatásával nincsen költséghatékony árszint Rd kezeléssel összehasonlítva, míg KRd esetén XXX% és IRd esetén XXX%-os árcsökkentés szükséges.

Jól számszerűsíthető limitáció továbbá a költséginputokkal kapcsolatos. A Kérelmező nem a legolcsóbb egységárú lenalidomid készítménnyel kalkulált, illetve a daratumumab, a lenalidomid, a karfilzomib és az ixazomib esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek keretében a daratumumab egységára ugyan megegyezik a publikus listaárral, ugyanakkor a lenalidomid, a karfilzomib és az ixazomib egységára alacsonyabb, mint a publikus listaár (XXX Ft/mg vs. XXX Ft/mg, XXX Ft/mg vs. XXX Ft/mg és XXX Ft/mg vs. XXX Ft/mg). Ezt figyelembe véve a DRd költséghatékonysága az alapesethez képest romlik. A költséghatékonyság igazolásához a közbeszerzési ár figyelembevételével XXX% árcsökkentés szükséges Rd terápiához képest, XXX% KRd és XXX% IRd terápiákhoz képest.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A PFS, OS és TTD extrapolációja, illetve a terápiás költségek körüli bizonytalanság jobb figyelembe vételére a Technológia-értékelő Főosztály alternatív alapesetre tesz javaslatot a következők figyelembe vételével:

- PFS, OS és TTD esetén az AIC alapján a legjobban illeszkedő görbékkel való becslés, továbbá közbeszerzési árak figyelembe vétele
- PFS, OS és TTD esetén az BIC alapján a legjobban illeszkedő görbékkel való becslés, továbbá közbeszerzési árak figyelembe vétele

A Kérelmezői alapesetnél konzervatívabb, a Technológia-értékelő Főosztály által kialakított alternatív alapesetek (AIC/BIC) alapján a releváns költséghatékonysági küszöbérték eléréséhez az egészség-gazdaságtani modellben szereplő listaár legalább XXX%-os csökkentése lehet szükséges az Rd komparátor esetén, XXX%-os a KRd esetén és XXX%-os az IRd esetén.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

6 Nemzetközi kitekintés

Az **NCPE** DVd indikációban (2019.03.15.) nem javasolta a készítmény támogatásba fogadását, amíg a költséghatékonyság a meglévő indikációk szintjére nem javul.[20] DRd indikációban (2017.11.27.) az iroda rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta.[21]

A **CADTH** (2017.11.23.) az alábbi feltételekkel javasolta a készítmény támogatását DVd és DRd kombinációkban:

- a betegeknek érzékenynek kell lenniük bortezomibra vagy lenalidomidra, vagy korábban nem részesültek bortezomib vagy lenalinomid tartalmú terápiában
- a betegek a daratumumab és a karfilzomid tartalmú triplett terápiák közül csak az egyikben részesülhetnek
- a terápia progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatható.[22]

Az **SMC** (2019.07.08.) az alkalmazási előírásnak megfelelő indikáción belül csak a DVd kombináció alkalmazását javasolja, és csak másodvonalban.[23] A szubkután gyógyszerformára (2020.10.12.) ugyanezt a javaslatot fogalmazta meg.[24]

<u>A kérelem legutóbbi benyújtása óta megjelent értékelések:</u>

Az **IQWiG** (2022.06.28.) értékelése alapján a megfelelő komparátor terápiák a következők: bortezomib – pegilált liposzómális doxorubicin, Vd, Rd, EloRd, KRd, Kd. A DRd és DVd terápiák hozzáadott értéke a felsorolt komparátorokkal szemben az ISS (International Staging System) szerinti II-III stádiumú betegek esetében figyelemre méltó (considerable), I-es stádium esetén kismértékű (minor).[25] A javaslatot a G-BA döntése jóváhagyta, azonban nem tettek stádiumban különbséget a betegek között, a proteoszóma inhibítor vagy immunmoduláns kezelésre alkalmas betegek esetében a klinikai többletelőny számottevő, igazolt.[26]

A **HAS** (2022.12.22.) javasolta a készítmény támogatásának fenntartását, a készítményt klinikailag jelentősnek (SMR: important), a hozzáadott értékét mérsékeltnek (ASMR: III, modéré) jellemezte a klinikai vizsgálatoknak megfelelő Vd és Rd komparátorokkal szemben. Az iroda hangsúlyozta továbbá a 3-4. fokozatú nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát, illetve az életminőségre vonatkozó megbízható adatok hiányát.[27]

7 Konklúzió

A jelenlegi beadvány a korábbi, 220131/8-10 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest jelentős módosításokat és kiegészítő információkat tartalmaz.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a DRd terápia közepes mértékű** (ESMO MCBS: 4) klinikai többletelőnyt nyújt az **Rd komparátorhoz** viszonyítva a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **PFS és OS végponton**. Ezt **közepes evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a DRd** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny ***megléte* valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható** a **KRd** és **IxaRd komparátorokhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS **végponton**, továbbá a klinikai többletelőny megléte **nem igazolható** a

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

klinikailag és a beteg számára is releváns **OS** végponton. Ezt alacsony evidencia szintű**, indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny megléte a PomVd terápiával szemben kellő mennyiségű evidencia hiányában nem megállapítható.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a DRd alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az Rd, KRd és IRd komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az Rd, KRd és IRd komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a DRd költséghatékonyságának igazolásához az Rd komparátor esetén, XXX%-os a KRd és XXX%-os az IRd komparátor esetén, ugyanakkor a TéF által összeállított, konzervatívabb alapesetben ettől magasabb árcsökkentésre is szükség lehet a költséghatékonyság igazolásához Rd és KRd terápiákkal összehasonlítva, míg IRd kezeléssel összevetve az is felmerül, hogy nincsen olyan árszint, mely mellett igazolható lenne a DRd terápia költséghatékonysága. A DRd terápia társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Mellékletek

1. számú melléklet: A klinikai többletelőny részletes jellemzése

7. táblázat: A kérelmezett technológia által nyújtott klinikai többletelőny értékelése a POLLUX klinikai vizsgálat eredményei alapján

- **Végpont relevanciája (klinikai, betegek számára)**

A PFS (primer végpont) klinikailag, az OS klinikailag és a beteg számára is releváns végpont.

- **A klinikai többletelőny jellemzése során figyelembe vett eredmények**

Hatásosság:
A medián OS 67,6 vs. 51,8 hónapnak bizonyult a DRd és Rd karokon (HR: 0,73; 95% CI: 0,58-0,91; p=0,0044).
44,3 hónap medián követési időt követően a medián PFS 44,5 vs. 17,5 hónap volt a DRd és Rd karokon (HR: 0,44; 95% CI: 0,35–0,55; p<0,0001).
2L alcsoport: medián OS 77,8 vs. 57,7 hónap (HR: 0,75; 95% CI: 0,56-1,02)
Toxicitás: A leggyakoribb 3-4. fokozatú mellékhatás a neutropenia (51,9% vs. 37,0%), thrombocytopenia (12,7% vs. 13,5%) és vérszegénység (12,4% vs. 19,6%) voltak, mellékhatás miatti terápia megszakítás az esetek 6,7% vs. 7,8%-ában fordult elő.
Életminőség: Szignifikáns életminőségbeli különbség nem volt észlelhető. Nyílt elrendezés.

- **Mérték** (ESMO MCBS hematológiai skála felhasználásával)

Hatásosság:
A **2a.** szempontrendszer szerint értékelve (kuratív potenciállal nem bíró terápia, primer végpont a PFS, de érett OS eredményekkel) a terápia MCBS **4** pontszámmal jellemezhető a 2L alcsoportban.

- medián OS a standard terápiával ≥36 hónap
- OS nyereség az új terápiával ≥12 hónap
- OS HR95%CI alsó küszöb ≤ 0,70

A pontozást módosító tényező nem merült fel.
Összességében a kezelés többletelőnye az Rd komparátohoz képest így közepes mértékű, ESMO MCBS 4.

A klinikai többletelőny mértéke	ESMO-MCBS kuratív/adjuváns elrendezés pontszámai	ESMO-MCBS Nem-kuratív elrendezés pontszámai
Nagyméretkű	**A***	**5***
Közepes mértékű	**B***	**4***, 3
Kismértékű	C	2, 1
Nem igazolható/ nincs klinikai többletelőny	A releváns PICO-ban statisztikailag szignifikáns előny a kérelmezett terápia javára nem volt kimutatható a klinikai vizsgálatokban.	

* A jelölt kategóriák elérik az ESMO szerint a klinikailag jelentős mértéket (substantial benefit)

A kérelmezett terápia ESMO scorecard pontszáma: scorecard még nem elérhető

- **Evidenciaszint**

A POLLUX vizsgálat multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, fázis III. vizsgálat volt, mely alapján közepes szintű evidenciának tekinthető.

- **Torzítási kockázat**

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A POLLUX vizsgálat torzítási kockázata az IQWiQ értékelése alapján alacsony.[25]

2. számú melléklet: A minimálisan szükséges kezelési idő (MSZKI) kiszámítása

A 2L+ populációban a TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 12 beteg a komparátor technológiához viszonyítva.

Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 100 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 8,34 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva.

	DRd vizsgálati kar	Rd komparátor kar
Halálesetek száma	153	175
Összes beteg	286	283
Átlagos követési idő (hónap)	79,7	
Kumulatív incidencia (esemény %-os előfordulási gyakorisága)	53,5%	61,84%
ARR (KI[komparátor]-KI[vizsgált eljárás]) (%)	8,34%	
MSZB	**11,99**	
Kérelmező által becsült betegszám (a 4. évben)	100	
Évente megnyert életek (becsült betegszám/MSZB)	**8,34**	

A 2L populációban a TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 10 beteg a komparátor technológiához viszonyítva.

Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 100 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 9,95 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva.

	DRd vizsgálati kar	Rd komparátor kar
Halálesetek száma	76	89
Összes beteg	149	146
Átlagos követési idő (hónap)	79,7	
Kumulatív incidencia (esemény %-os előfordulási gyakorisága)	51,01%	60,96%
ARR (KI[komparátor]-KI[vizsgált eljárás]) (%)	9,95%	
MSZB	**10,05**	
Kérelmező által becsült betegszám (a 4. évben)	100	
Évente megnyert életek (becsült betegszám/MSZB)	**9,95**	

Forrás: TéF számítás a POLLUX vizsgálat adatai alapján

IS: incidencia-sűrűség, ARR: abszolút kockázati mutató, MSZB: minimálisan kezelni szükséges betegszám egy elkerült vagy megnyert kimenetelhez, átlagos kezelési időt feltételezve, MSZKI: minimális kezelési idő egy elkerült vagy megnyer kimenetelhez, hónapokban mérve

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Hivatkozások

[1] Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020 Jul;34(7):1875-1884.
[2] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2023 Mar 10;41(8):1590-1599.
[3] Kaufman JL, Dimopoulos MA, White D et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: a cytogenetic subgroup analysis of POLLUX. Blood Cancer J. 2020 Nov 3;10(11):111.
[4] Spencer A, Moreau P, Mateos MV et al. P933: DARATUMUMAB (D) IN COMBINATION WITH VD OR D-RD IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: SUBGROUP ANALYSIS OF CASTOR AND POLLUX STUDIES IN PATIENTS WITH EARLY OR LATE RELAPSE AFTER INITIAL THERAPY. Hemasphere. 2022 Jun; 6(Suppl): 823-824.
[5] Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T ez al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. J Clin Oncol. 2021 Apr 1;39(10):1139-1149.
[6] Plesner T, Dimopoulos MA, Oriol A et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. Br J Haematol. 2021 Jul;194(1):132-139.
[7] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):309-322.
[8] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 3.2023 — December 8, 2022.
[9] 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet a finanszírozási eljárásrendekről [hatályos: 2022.01.01-] https://njt.hu/jogszabaly/2010-31-20-0B [Megtekintés dátuma: 2023-07-05]
[10] 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről [hatályos: 2023.07.01-]. https://njt.hu/jogszabaly/1993-9-20-3D [Megtekintés dátuma: 2023-07-10]
[11] https://teteles.neak.gov.hu/downloads/Hematologiai_tajekoztato_level_202212.pdf
[12] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.
[13] 20230719 DRd DVd 2L NMA executive summary. Csatolt dokumentum.
[14] Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. Ann Hematol. 2021 Mar;100(3):725-734.
[15] Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Mar;18(3):163-173.e6.
[16] Maiese EM, Ainsworth C, LeMoine JG et al. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clin Ther. 2018 Mar;40(3):480-494.e23.
[17] Mangiacavalli S, Cartia CS, Galli M et al. Lenalidomide-based triplet regimens in first relapsed multiple myeloma patients: real-world evidence from a propensity score matched analysis. Haematologica. 2023 Mar 1;108(3):833-842.
[18] DerSarkissian M, Cranmer H, Dabora J et al. Network meta-analysis of efficacy of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Hematology. 2023 Dec;28(1):2156731.
[19] Emberi Erőforrások Minisztériuma. (2021). Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. Egészségügyi Közlöny LXXI. évf., 21. szám, p2178.
[20] National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland (NCPE). Daratumumab (Darzalex®) in combination with bortezomib and dexamethasone. https://www.ncpe.ie/daratumumab-darzalex-combination-therapy/
[21] National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland (NCPE). Daratumumab (Darzalex®) in combination with lenalidomide and dexamethasone. https://www.ncpe.ie/daratumumab-darzalex-in-combination-with-lenalidomide-and-dexamethasone/

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Tel: (1) 8869-300 / 219
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

[22] Pan-Canadian Oncology Drug Review. PROVINCIAL FUNDING SUMMARY. Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma (second-line or beyond). (pCODR 10104). https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_10104_daratumumab_darzalex_mm_2ln_beyond.pdf

[23] Scottish Medicines Consortium (SMC). daratumumab (Darzalex). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-fullsubmission-smc2180/

[24] Scottish Medicines Consortium (SMC). daratumumab (Darzalex). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-abbreviated-smc2301/

[25] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Daratumumab (multiple myeloma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. https://www.iqwig.de/download/a22-40_daratumumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf

[26] G-BA: https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-809/2022-09-15_Resolution_Daratumumab_D-812_EN.pdf [2023-08-07]

[27] Haute Autorité de Santé (HAS). DARZALEX (daratumumab) - Myélome multiple. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3399882/fr/darzalex-daratumumab-myelome-multiple