

1 Nyilvános összefoglaló

1.1 A kérelem tárgya

A **Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x20 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 szóló 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 DVd kombinációban.**

A Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x20 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.”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

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

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

DVd: daratumumab-bortezomib-dexametazon, IxaRd: ixazomib-lenalinomid-dexametazin, Kd: karfilzomib-dexametazon, OS: teljes túlélés, PanoVd: panobinostat-bortezomib-dexametazon; PFS: progressziómentes túlélés, PomVd: pomalinomid-bortezomib-dexametazon, PPS: progressziót követő túlélés, VCd: Bortezomib-ciklofoszfamid-dexametazon, Vd: bortezomib-dexametazon

*Intézményi tájékoztató alapján

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x20 ml
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/16/1101/002
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 megfelelése	A kérelem 2023.06.23-án érkezett az OGYÉI 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 orvosszakmai, egészséggazdaságtani és költségvetési hatásbecslés mellékleteket tartalmaz (részletesen ld. 2. fejezet).
A kérelem NEAK regisztrációs száma	230615/4
A kérelem iktatószáma	OGYÉI/41997-2/2023
	 Merész Gergő főosztályvezető

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 DVd alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a Vd és Vcd komparátorokkal szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

A korábbi, Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a DVd terápia esetében többlet-egészségnyereséget (3,18 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Vd komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a DVd terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns küszöbérték (13 millió Ft/QALY). Vcd terápiával szemben a DVd kezelés várható többlet-egészségnyeresége (3,34 QALY) és a várható többletköltsége (XXX Ft), az ICER (XXX Ft/QALY) meghaladja a releváns küszöbértéket.

A Kérelmező becslése alapján a támogató döntést követő 3 évben, 10-60-50 fő kezelése mellett támogatott áron, a DVd terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A karfilzomib (Kd) komparátor költségeit figyelembe véve a Kérelmező XXX Ft megtakarítást vár.

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

- az elemzés a Kd komparátorral 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 CASTOR vizsgálat végső OS eredményei
 - A CASTOR vizsgálat alcsoportelemzése citogenetikai rizikó szerint
 - A CASTOR vizsgálat alcsoportelemzése a korai vagy késői relapszust elszenvedő betegek csoportjaiban
 - A CASTOR vizsgálatban az MRD-negativitást és tartós MRD-negativitást elérők arányának vizsgálata 50,2 hónap követési idő elteltével
- A Kérelmező kiegészítette az elemzés komparátorait, frissítette a hatásossági, hasznossági és költséginputokat, továbbá a mortalitási adatokat.
- A Kérelmező szcenárióelemzés keretében bemutatta a költséghatékonysági eredményeket 28%-os árcsökkenés 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 CASTOR vizsgálat eredményei kiterjesztett követési idővel¹

40,0 hónap medián követési idő elteltével a medián PFS 16,7 vs. 7,1 hónap volt a DVd és Vd karokon (HR: 0,31; 95% CI: 0,25-0,40; $p < 0,0001$). Az egy korábbi vonal terápiában részesült betegek esetén a medián PFS 27,0 vs. 7,9 hónapnak bizonyult (HR: 0,22; 95% CI: 0,15-0,32; $p < 0,0001$). A lenalidomid refrakter betegek esetén a medián PFS 7,8 vs. 4,9 hónap volt (HR: 0,44; 95% CI: 0,28-0,68; $p = 0,0002$). Az MRD negatív ráta 14% vs. 2% volt, egy korábbi vonal terápia esetén 20% vs. 3% ($p < 0,0001$). A PFS2 jelentősen meghosszabbodott a DVd karon Vd-vel szemben (ITT HR: 0,48; 95% CI: 0,38-0,61; egy korábbi terápiás vonal HR: 0,35; 95% CI: 0,24-0,51; $p < 0,0001$). Új biztonságossági aggály nem merült fel.

A CASTOR vizsgálat végső OS eredményei²

A végső OS elemzést 72,6 hónap medián követési időt követően végezték. A medián OS 49,6 vs. 38,5 hónap volt a DVd és Vd karokon (HR: 0,74; 95% CI: 0,59-0,92; $p = 0,0075$). Az OS előny azoknál a betegeknél volt a legkifejezettebb, akik csak egy korábbi terápiás vonalat kaptak (HR: 0,56; 95% CI: 0,39-0,80). MRD negativitás 15,1% vs. 1,6%-ban volt megfigyelhető. A további kezelésig eltelt medián idő jelentősen megnőtt a DVd karon a Vd karral szemben (25,4 vs. 9,7 hónap; HR: 0,27; 95% CI: 0,21-0,34; $p < 0,0001$). A követő terápiák gyakoriság szerinti csökkenő sorrendben a következők voltak: dexametazon (59,3%),

lenalidomid (39,9%), ciklofoszfamid (28,0%), pomalidomid (23,0%), karfilzomib (21,0%) és bortezomib (19,8%) a DVd karon, illetve dexametazon (66,2%), *daratumumab* (52,7%), lenalidomid (46,0%), ciklofoszfamid (33,8%), pomalidomid (32,1%), karfilzomib (24,9%) és bortezomib (23,2%) a Vd karon. A PFS2 mediánja 37,7 vs. 19,9 hónap volt (HR: 0,43; 95% CI: 0,34-0,54; $p<0,0001$).

A CASTOR vizsgálat alcsoportelemzése citogenetikai rizikó szerint³

A *post hoc* alcsoportelemzést 40,0 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 71%-ánál végeztek citogenetikai vizsgálatot, akiknek 16% vs. 14%-a tartozott magas citogenetikai kockázatú csoportba a DVd és Vd karokon, a betegek 56% vs. 57%-a esetén volt jellemző standard citogenetikai rizikó. A medián PFS a standard rizikójú csoportban 16,6 vs. 6,6 hónap volt a DVd és Vd karokon (HR: 0,26; 95% CI: 0,19–0,37; $p<0,0001$). A medián PFS a magas rizikójú csoportban 12,6 vs. 6,2 hónapnak bizonyult (HR: 0,41; 95% CI: 0,21–0,83; $p=0,0106$). Egy korábbi terápiás vonalban részesült betegek esetén a medián PFS a standard rizikójú csoportban 29,8 vs. 7,5 hónap (HR: 0,25; 95% CI: 0,15–0,42; $p<0,0001$), a magas rizikójú csoportban 20,1 vs. 8,4 hónap volt (HR: 0,20; 95% CI: 0,06–0,62; $p=0,0026$). Az ORR a standard rizikójú csoportban 84% vs. 62% ($p<0,0001$) a magas rizikójú csoportban 85% vs. 56% volt ($p=0,051$). MRD negativitást az esetek 11% vs. 3%-ában és 15% vs. 0%-ában lehetett elérni a standard és magas rizikójú csoportokban. A medián PFS2 34,2 vs. 18,5 hónap (HR: 0,41; 95% CI: 0,30–0,58; $p<0,0001$) és 28,1 vs. 19,7 hónap (HR: 0,58; 95% CI: 0,30–1,10; $p=0,0915$) volt a standard és magas rizikójú csoportokban.

A CASTOR vizsgálat alcsoportelemzése a korai vagy késői relapszust elszenvedő betegek csoportjaiban⁴

A *post hoc* alcsoportelemzést 72,6 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 CASTOR vizsgálatból 49 résztvevőt soroltak a korai relapszus, 186-ot a késői relapszus csoportba. Mind a korai relapszus alcsoportban (21% vs. 17%; $P=0,7360$), mind a késői relapszus alcsoportban (51% vs. 14%; $p<0,0001$) a DVd-vel elért $\geq$ CR arány magasabb volt Vd-vel összehasonlítva, az eredmények csak a késői relapszus csoportban voltak szignifikánsak. Az MRD-negativitási arány magasabb volt a DVd kezelés mellett a Vd kezeléshez képest, függetlenül a relapszus időpontjától (korai relapszus alcsoport: 13% vs. 0%; $p=0,1476$; késői relapszus alcsoport: 23% vs. 3%; $p<0,0001$), az eredmények a késői relapszus csoportban voltak szignifikánsak, mely a korai relapszusos csoport alacsony betegszámával ($n=49$) is indokolható.

MRD-negativitás a CASTOR vizsgálatban⁵

Post hoc elemzés keretében az MRD (Minimal residual disease) és a megtartott MRD negativitást vizsgálták 50,2 hónap medián követési idő elteltével. Az ITT-populációban az MRD-negativitás aránya 15,1% vs. 1,6% volt a DVd és Vd karokon ($p<0,0001$). Több beteg ért el tartós MRD negativitást ≥ 6 hónapig (10,4% vs. 1,2%; $p<0,0001$), és ≥ 12 hónapig (6,8% vs. 0%).

Életminőség a CASTOR vizsgálatban⁶

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. Összességében nem változott a betegek egészséggel összefüggő életminősége az első nyolc terápiás ciklus alatt a DVd és Vd karokon, ezt követően a daratumumabbal kezelt betegeknél a globális egészségi állapot és a fájdalom hosszú távú javulása volt megfigyelhető.

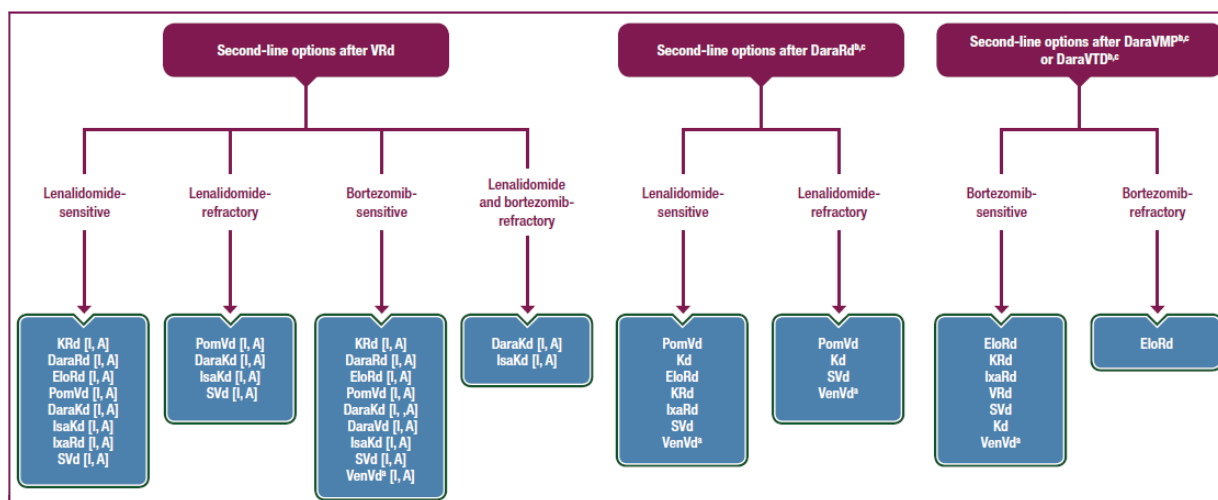
A TéF felhívja a figyelmet, hogy a CASTOR vizsgálat nyílt elrendezése miatt az életminőségi adatok csak korlátozottan felhasználhatók.

3 A kérelemben szereplő gyógyszer orvosszakmai értékelésének összefoglalása

3.1 A kérelmezett terápiára vonatkozó legfrissebb irányelvi ajánlások bemutatása

Az **ESMO** 2021-es irányelvében⁷ a DRd kezelést I, A erősséggel javasolja másodvonalban, VRd kezelést követően, lenalinomid szenzitív illetve bortezomib szenzitív esetben. A DVD kezelést VRd után, birtezomib szenzitív esetben I, A erősséggel javasolja.

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



Forrás: ESMO⁷

Az **NCCN** 3.2023-as irányelvében⁸ 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.

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) <i>Order of regimens does not indicate comparative efficacy</i>	
• 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: NCCN⁸

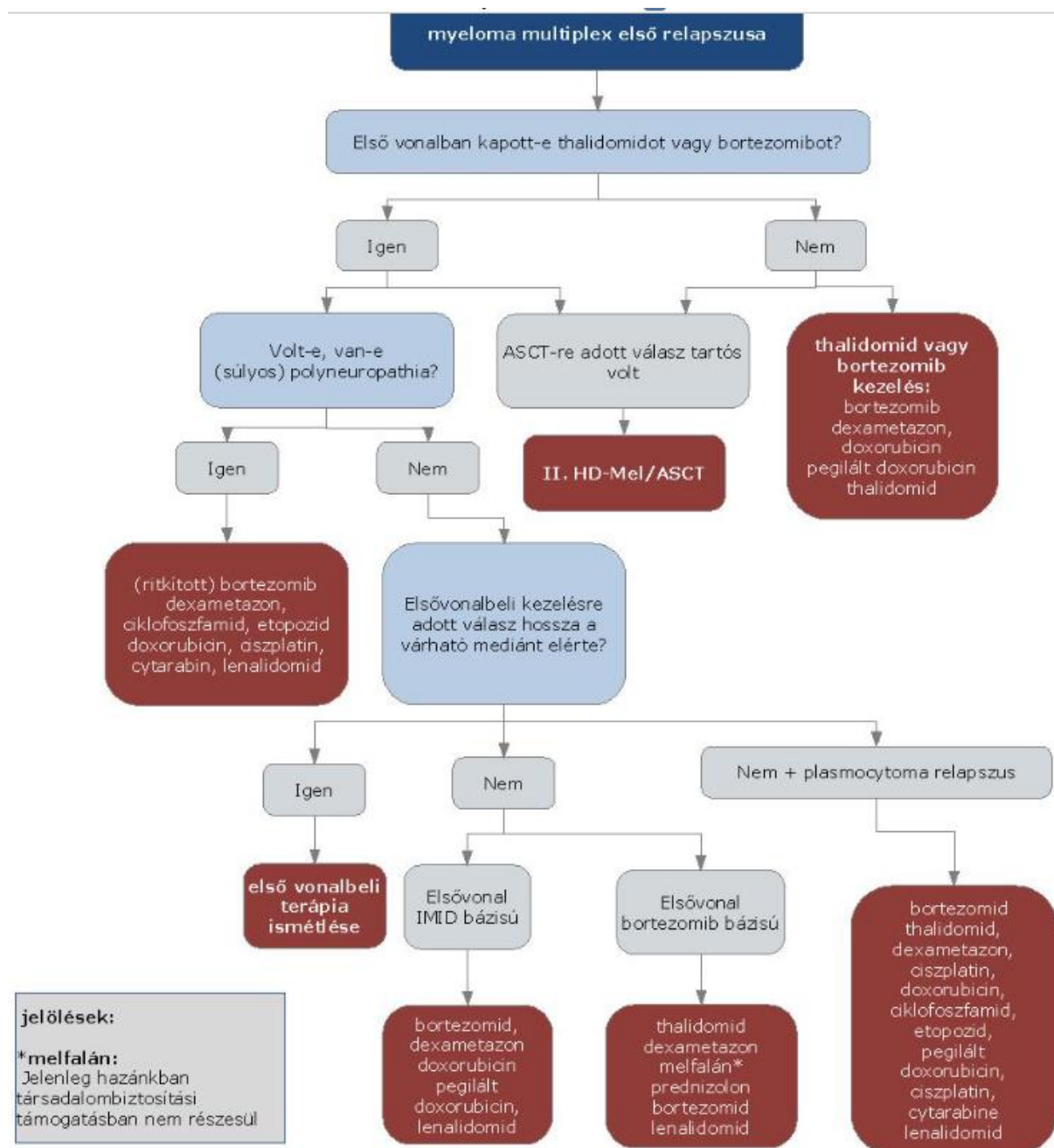
3. ábra: Az MM kezelési lehetőségei 1-3 megelőző terápiát követően az NCCN irányelve alapján – egyéb javasolt kezelések

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: NCCN⁸

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 szóbajön.

4. ábra: A myeloma multiplex kezelésének finanszírozási eljárásrendje



Forrás: 19. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez⁹

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 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 alapján¹¹:

- Első vonalban beleértve a transzplantációt követő fenntartó kezelést is: bortezomib, talidomid, lenalidomid hatóanyag tartalmú készítmények választhatók.
- Másodvonalon a fentiekén túl: ixazomib, pomalidomid hatóanyag tartalmú készítmények választhatók. Bortezomib és lenalidomid rezisztens betegek esetén másodvonalon karfilzomib terápia alkalmazandó.

3.2 Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a bortezomib + dexametazon (Vd) valamint a karfilzomib + dexametazon (Kd) és a bortezomib + ciklofoszfamid + dexametazon (VCd) kombinációk a komparátor terápiák.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelem legutóbbi benyújtása óta a Kérelmező az elemzést a Kd komparátorral egészítette ki.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a karfilzomib és ixazomib kombinációk a myeloma multiplex kezelésének finanszírozási eljárásrendje szerint harmad- és negyedvonalon adhatók, ugyanakkor a NEAK 2022-es intézményi tájékoztatója alapján másodvonalon 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 másodvonalon bortezomib és lenalidomid rezisztencia esetén alkalmazható, így a bortezomib tartalmú DVd kezeléseknek nem lehet komparátora. Továbbá a CASTOR vizsgálatban a bortezomib refrakteritás vagy intolerancia kizáró tényező volt, így a két kezelés célpopulációja nem összefésülhető.

3.3 Relatív hatásosság

DVd vs. Vd

A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a CASTOR¹² klinikai vizsgálatból származnak, mely egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollós, fázis III. vizsgálat, 498 relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben (RRMM) szenvedő beteg bevonásával, akik legalább egy korábbi vonal terápiában részesültek. A betegek 1:1 arányban kerültek a DVd és Vd karokra. A primer végpont a PFS volt. 40,0 hónap medián követési idő¹ elteltével a medián PFS 16,7 vs. 7,1 hónap volt a DVd és Vd karokon (HR: 0,31; 95% CI: 0,25-0,40; p<0,0001). Az egy korábbi vonal terápiában részesült betegek esetén a medián PFS 27,0 vs. 7,9 hónapnak bizonyult (PFS HR: 0,22; 95% CI: 0,15-0,32; p<0,0001). A végső OS elemzés² 72,6 hónap medián követési időt követően végezték. A medián OS 49,6 vs. 38,5 hónap volt a DVd és Vd karokon (OS HR: 0,74; 95% CI: 0,59-0,92; p=0,0075). Az OS előny azoknál a betegeknél volt a legkifejezettebb, akik csak egy korábbi terápiás vonalat kaptak (HR: 0,56; 95% CI: 0,39-

0,80). MRD negativitás 15,1% vs. 1,6%-ban volt megfigyelhető. A további kezelésig eltelt medián idő jelentősen megnőtt a DVd karon a Vd karral szemben (25,4 vs. 9,7 hónap; HR: 0,27; 95% CI: 0,21-0,34; $p < 0,0001$). A PFS2 mediánja 37,7 vs. 19,9 hónap volt (HR: 0,43; 95% CI: 0,34-0,54; $p < 0,0001$). Biztonságosság: A 3-4. fokozatú nemkívánatos események magasabb arányát figyeltek meg a daratumumab csoportban (76,1% vs. 62,4%). Mellékhatás miatti terápia felfüggesztés az esetek 7,4% vs. 9,3%-ában fordult elő.

A TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 5 beteg a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 50 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 10,2 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva a 2L alcsoportban.

DVd vs. Kd

Direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. A relatív hatásosság vizsgálata céljából a kérelmező egy hálózatos metaanalízist¹³ 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 jogosultak)
- a másik populáció az MMY3004 vizsgálati populációt tükrözi (Vd kezelésre jogosultak)

Két különböző klinikai bizonyítékhálózatot hoztak létre, egyet-egyét 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

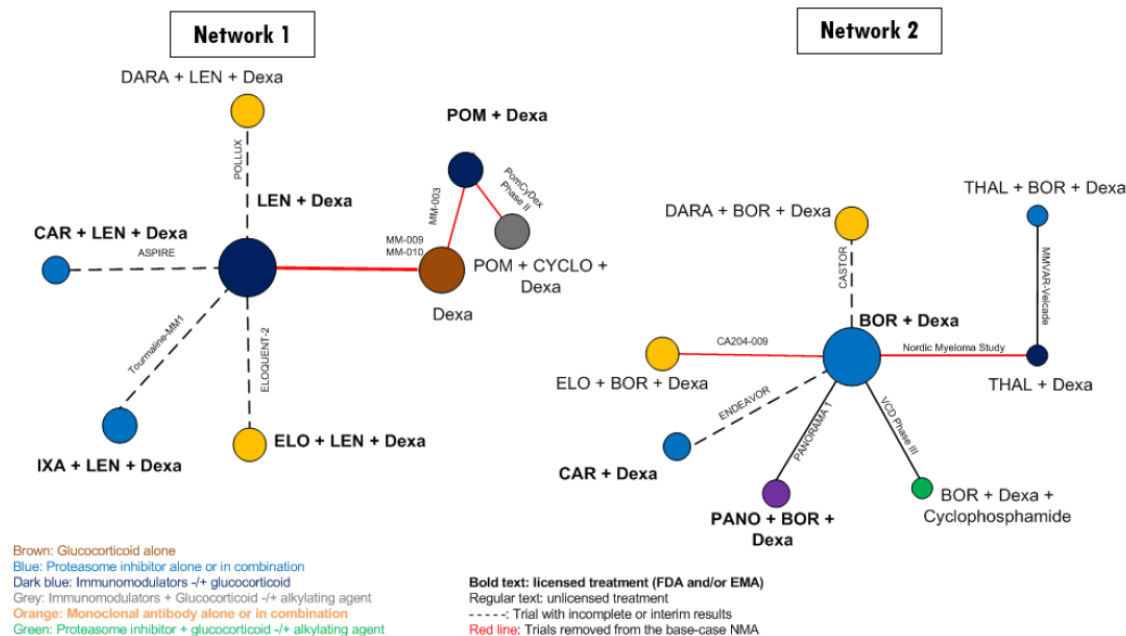
Abbreviations: BOR = bortezomib; CAR = carfilzomib; CYC = cyclophosphamide; DARA = daratumumab; DEX = dexamethasone; ELO = elotuzumab; IMiD = immunomodulatory drug; IXA = ixazomib; LEN = lenalidomide; PANO = panobinostat

Forrás: Csatolt dokumentum

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

5. ábra: A csatolt hálózatos metaanalízis diagramja

NMA Diagrams



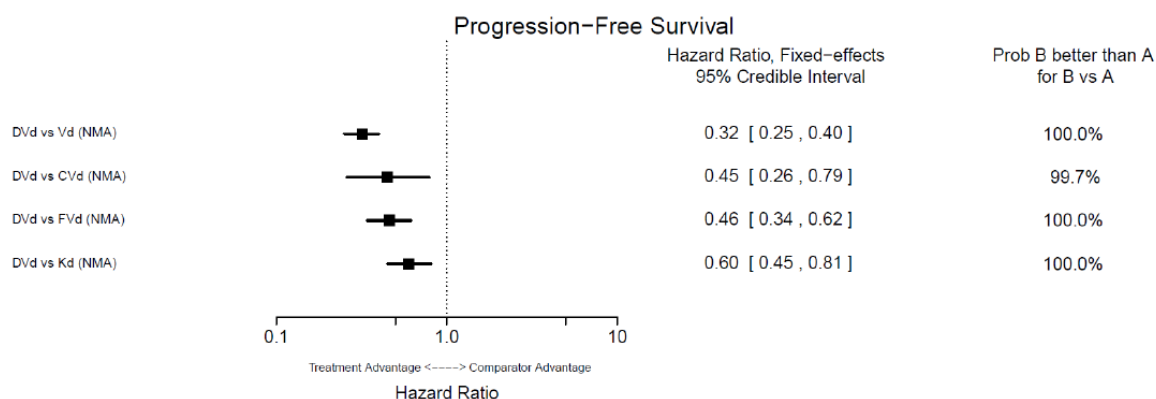
Abbreviations: BOR = bortezomib; CAR = carfilzomib; CYCLO = cyclophosphamide; DARA = daratumumab; Dexa = dexamethasone; ELO = elotuzumab; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IXA = ixazomib; LEN = lenalidomide; NMA = network meta-analysis; PANO = panobinostat; POM = pomalidomide;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

Forrás: Csatolt dokumentum

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

6. ábra: A relatív hatásosságot jellemző PFS veszélyhányadosok az elemzésben

Network 2 PFS HRs and 95% CrIs



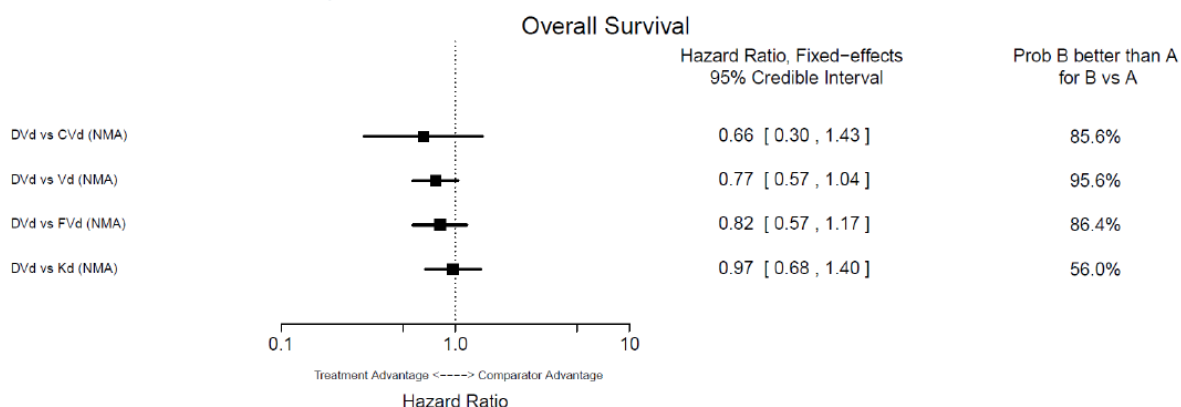
Abbreviations: CrI = credible interval; CVd = cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd = daratumumab + bortezomib + dexamethasone; FVd = panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR = hazard ratio; Kd = carfilzomib + dexamethasone; PFS = progression-free survival; Vd = bortezomib + dexamethasone

Forrás: Csatolt dokumentum

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

7. ábra: A relatív hatásosságot jellemző OS veszélyhányadosok az elemzésben

Network 2: OS HRs and 95% CrIs



Forrás: Csatolt dokumentum

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 különbség¹⁴
- Maiese és mtsai által 2018-ban közölt NMA eredményei alapján a DVd statisztikailag szignifikánsan javította a PFS-t a Kd-hez képest (HR: 0,59 [0,42-0,82]). A másodvonalas alcsoporthoz az eredmények konzisztensek voltak.¹⁵

DVd vs. VCd

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

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 különbség¹⁴

DVd 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 különbség¹⁴

DVd vs. IxaRd

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

- DerSarkissian és mtsai által 2023-ban közölt NMA-ban, obszervációs vizsgálatok bevonásával statisztikailag szignifikánsan hosszabb PFS mutatkozott DVD alkalmazásával IxaRD-vel szemben.¹⁶

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-dexametazon terápiával.
- A DVd karon a progressziómentes túlélést a korábbi Gompertz eloszlás helyett exponenciális eloszlással, a teljes túlélést DVd karon loglogisztikus helyett exponenciális eloszlással, míg Vd karon Gompertz helyett exponenciális eloszlással becsülte, Vd karon PFS esetén Gompertz helyett generalizált gamma eloszlással becsül, míg Kd karon veszélyhányadost alkalmaz PFS és OS esetén is. A kezelési időtartam (TTD) becslése során a korábbi beadványban választott Gompertz eloszlást a Kérelmező DVd és Vd karokon exponenciálisra módosította.
- A Kérelmező frissítette továbbá a magyar populáció mortalitási adatait is (2017. éviről 2020. évi adatokra).
- A progresszió előtti és utáni egészségi állapot hasznossági értéke frissítésre került az MMY3004 vizsgálat eredményei alapján. Előbbi 0,73-ról 0,66-ra, míg utóbbi hasznossági érték 0,7-ről 0,64-re csökkent.
- A Kérelmező frissítette költséginputokat, valamint
- a progressziót követő terápiák arányát.
- A Kérelmező szenárióelemzés keretében bemutatta a költséghatékonysági eredményeket 28%-os árcsökkenés mellett.
- A Kérelmező a költség vetési hatást 4 éves időtávon számszerűsítette.

4.1.1 Költséghatékonyság

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a DVd jelentős többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott Vd, Kd és VCD terápiákhoz képest. Az alapeseti elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 30 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén releváns küszöbérték felett van Vd és VCD komparátorok esetén, míg a releváns küszöbérték alatt marad Kd komparátorral való összehasonlításban.

Az egészség-gazdaságtani irányelv¹⁷ a költséghatékonysági küszöbértéket a nem ritka betegségek kezelésére szánt gyógyszerek esetén a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) értéke mentén definiálja.

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

$$TEM_{DVd \text{ vs. } Vd} = \frac{4,65 - 2,82}{4,65} \approx 0,39$$

$$TEM_{DVd \text{ vs. } Kd} = \frac{4,65 - 3,41}{4,65} \approx 0,27$$

$$TEM_{DVd \text{ vs. } VCD} = \frac{4,65 - 2,48}{4,65} \approx 0,47$$

A vizsgált komparátorok 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

lenne. A releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX% a Vd komparátor esetén és XXX% az VCd komparátor esetén.

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeit a következő táblázat mutatja.

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.

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 DVd terápia esetében, másodvonalban évi 23%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 50-50-50-50 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 MMY3004 klinikai vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a DVd gyógyszeres kezelés várható kúra költsége IV esetén XXX Ft, SC esetén XXX Ft. A komparátor Kd gyógyszeres kezelés várható kúra költsége XXX Ft 9,2 hónap mellett.

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a DVd terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán a daratumumab gyógyszerköltsége XXX Ft). A Kd komparátor terápia, valamint a DVd egyedi méltányossági kérelmek keretében finanszírozott költségeit is figyelembe vevő megtakarítás XXX Ft.

A Kérelmező szenárióelemzés keretében megvizsgálta a XXX%-os árcsökkentés mellett a várható megtakarítás nagyságát, mely az alapesetihez képest XXX Ft-ra emelkedik.

5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a bortezomib + dexametazon (Vd) valamint a karfilzomib + dexametazon (Kd) és a bortezomib + ciklofoszfamid + dexametazon (VCd) kombinációk a komparátor terápiai. 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 bortezomib tartalmú DVd kezeléseknek nem lehet komparátora. Továbbá a CASTOR vizsgálatban a bortezomib refrakteritás vagy intolerancia 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 lenne, alkalmazási előírás szerint azon betegek esetében, akik korábban már legalább egy, lenalidomidot tartalmazó kezelésben részesültek, azonban a kezelés a finanszírozási eljárásrendben nem szerepel másodvonalas kezelésként.
- A NEAK 2022-es intézményi tájékoztatója alapján másodvonalban ixazomib hatóanyag tartalmú készítmény is adható, így a nemzetközi irányelveket is figyelembe véve az IxaRd rezsim is releváns komparátor lenne. Ugyanakkor tekintettel arra, hogy az egyik kezelés bortezomib, a másik lenalinomid alapú, a két kombinációs terápia célpopulációja csak részben fedi egymást, továbbá a kezelés a finanszírozási eljárásrendben nem szerepel másodvonalas kezelésként.

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

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

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 CASTOR vizsgálatban a Vd karon a résztvevők 52,7%-a részesült követő terápiaként daratumumab kezelésben, ami az OS eredményeket konzervatív irányba torzíthatta. A DVd kezelés nyújtotta OS előny ennek ellenére szignifikáns volt.

A CASTOR 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, OS és TTD görbék extrapolációjához alkalmazott eloszlásokon a DVd 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.

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

	AIC	BIC
DVd PFS	Gompertz	exponenciális
DVd OS	exponenciális	exponenciális
DVd TTD	exponenciális	exponenciális
Vd PFS	generalizált gamma	log-logisztikus
Vd OS	exponenciális	exponenciális
Vd TTD	log-normális	log-normális

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. 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 XXX%-os árcsökkentése szükséges a Vd kezeléssel összehasonlítva és VCd esetén XXX%-os árcsökkentés szükséges.

Jól számszerűsíthető limitáció továbbá a költséginputokkal kapcsolatos. A Kérelmező nem a legolcsóbb egységárú bortezomib készítménnyel kalkulált, illetve a daratumumab, a lenalidomid, a bortezomib, és a karfilzomib esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek keretében a daratumumab egységára ugyan megegyezik a publikus listaárral, ugyanakkor a bortezomib és a karfilzomib egységára alacsonyabb, mint a publikus listaár (XXX Ft/mg vs. XXX Ft/mg és XXX Ft/mg vs. XXX Ft/mg). Ezt figyelembe véve a DVd költséghatékonysága az alapesethez képest javul. Ennek oka, hogy DVd terápiát követően a betegek 47%-a Rd kezelést kap, melynek költsége az alapesethez képest kedvezőbbé vált. A költséghatékonyság igazolásához a közbeszerzési ár figyelembevételével XXX% árcsökkentés szükséges Vd terápiához képest és XXX% VCd terápiához képest.

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 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 a Vd komparátor esetén és XXX%-os az VCd esetén.

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.¹⁸ DRd indikációban (2017.11.27.) az iroda rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta.¹⁹

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 triplétt terápiák közül csak az egyikben részesülhetnek
- a terápia progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatható.²⁰

Az **SMC** (2019.07.08.) az alkalmazási előírásnak megfelelő indikáción belül csak a DVd kombináció alkalmazását javasolja, és csak másodvonalban.²¹ A szubkután gyógyszerformára (2020.10.12.) ugyanezt a javaslatot fogalmazta meg.²²

A kérelem legutóbbi benyújtása óta megjelent értékelések:

A **NICE** (2023.06.06.) a DVd kezelési séma alkalmazását abban az esetben javasolja, ha a betegek korábban egy terápiás vonalban részesültek, ami lenalidomidot tartalmazott, vagy lenalidomid nem jöhet szóba másodvonalas terápiaként, mivel a lenalidomiddal szembeni összehasonlító evidencia nem került bemutatásra. A terápiás lehetőségek másodvonalban a következők: Vd, Kd, Rd, KRd. A Kd kezeléssel szemben direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre, indirekt összehasonlítás alapján az MM relapszusának vagy súlyosbodásának valószínűsége csökken a DVd kezeléssel a Kd kezeléssel szemben.²³

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).²⁴ A javaslatot a G-BA döntése jóváhagyta, azonban nem tettek stádiumban különbséget a betegek között, a proteaszóma inhibitor vagy immunmoduláns kezelésre alkalmas betegek esetében a klinikai többletelőny számottevő, igazolt.²⁵

A **HAS** (2022.12.22.) javasolta a készítmény támogatásának fenntartását, a készítményt klinikailag jelentősnek (SMR: important), a hozzáadott értékét mérsékeltnak (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.²⁶

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 DVd terápia közepes mértékű** (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt a **Vd komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **PFS és OS végpontokon**. 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 DVd terápia** nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható** a **Kd és VCd komparátorokhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS végponton**, továbbá a klinikai többletelőny megléte **nem igazolható** a 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 és IxaRd terápiákkal szemben kellő mennyiségű evidencia hiányában nem megállapítható.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a DVd alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a Vd, Kd és VCd komparátokkal szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a Vd és VCd komparátokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony, míg Kd komparátorral szemben költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges a DVd költséghatékonyságának igazolásához a Vd terápiával szemben, míg a VCd komparátorral szemben XXX%-os. A DVd társadalombiztosítási támogatásba vétele a Kérelmező számításai becslése alapján megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

Mellékletek

1. számú melléklet: A klinikai többletelőny részletes jellemzése

5. táblázat: A kérelmezett technológia által nyújtott klinikai többletelőny értékelése a CASTOR 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:

40,0 hónap medián követési idő elteltével a medián PFS 16,7 vs. 7,1 hónap volt a DVd és Vd karokon (HR: 0,31; 95% CI: 0,25-0,40; $p < 0,0001$).

A medián OS 49,6 vs. 38,5 hónap volt a DVd és Vd karokon (HR: 0,74; 95% CI: 0,59-0,92; $p = 0,0075$).

2L alcsoport: 72,6 hónap medián követési idővel medián OS NE vs. 47,0 hónap (HR: 0,56; 95% CI: 0,39-0,80).

Toxicitás: A 3-4. fokozatú nemkívánatos események magasabb arányát figyelték meg a daratumumab csoportban (76,1% vs. 62,4%). Mellékhatás miatti terápia felfüggesztés az esetek 7,4% vs. 9,3%-ában fordult elő.

Életminőség: Összességében nem változott a betegek egészséggel összefüggő életminősége az első nyolc terápiás ciklus alatt a DVd és Vd karokon, ezt követően a daratumumabbal kezelt betegeknél a globális egészségi állapot és a fájdalom hosszú távú javulása volt megfigyelhető. Nyílt elrendezés.

- **Mérték (ESMO MCBS felhasználásával)**

Hatásosság:

A 2a. szempontrendszer szerint értékelve (kuratív potenciállal nem bíró terápia, primer végpont a PFS, de érett OS eredményekkel) a terápia MCBS 3 pontszámmal jellemezhető a 2L+ populációban.

- medián OS a standard terápiával ≥ 36 hónap
- OS nyereség az új terápiával 8-12 hónap
- OS HR95%CI alsó küszöb $\leq 0,70$

A pontozást módosító tényező nem merült fel.

Összességében a kezelés többletelőnye az Rd komparátohoz képest így közepes mértékű, ESMO MCBS 3.

A klinikai többletelőny mértéke	ESMO-MCBS kuratív/adjuváns elrendezés pontszámai	ESMO-MCBS Nem-kuratív elrendezés pontszámai
Nagymértékű	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 CASTOR vizsgálat multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos, fázis III. vizsgálat volt, mely alapján közepes szintű evidenciának tekinthető.

- **Torzítási kockázat**

A CASTOR vizsgálat torzítási kockázata az IQWiQ értékelése alapján alacsony.²⁴

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 9-10 beteg a komparátor technológiához viszonyítva.

Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 50 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 5,13 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva.

	DVd vizsgálati kar	Vd komparátor kar
Halálesetek száma	148	171
Összes beteg	251	247
Átlagos követési idő (hónap)	72,6	
Kumulatív incidencia (esemény %-os előfordulási gyakorisága)	58,96%	69,23%
ARR (KI[komparátor]-KI[vizsgált eljárás]) (%)	10,27%	
MSZB	9,74	
Kérelmező által becsült betegszám (a 4. évben)	50	
Évente megnyert életek (becsült betegszám/MSZB)	5,13	

A 2L populációban a TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 5 beteg a komparátor technológiához viszonyítva.

Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 50 fő beteget figyelembe véve évente a negyedik év végére 10,2 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva.

	DVd vizsgálati kar	Vd komparátor kar
Halálesetek száma	55	74
Összes beteg	122	113
Átlagos követési idő (hónap)	72,6	
Kumulatív incidencia (esemény %-os előfordulási gyakorisága)	45,08%	65,49%
ARR (KI[komparátor]-KI[vizsgált eljárás]) (%)	20,40%	
MSZB	4,90	
Kérelmező által becsült betegszám (a 4. évben)	50	
Évente megnyert életek (becsült betegszám/MSZB)	10,20	

Forrás: TéF számítás a CASTOR 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 megnyert kimenetelhez, hónapokban mérve

Hivatkozások

- ¹ Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Aug;20(8):509-518.
- ² Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Mar 10;41(8):1600-1609.
- ³ Weisel K, Spencer A, Lentzsch S et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol.* 2020 Aug 20;13(1):115.
- 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 et 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 Hungria V, Beksac M, Weisel K et al. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. *Br J Haematol.* 2021 May;193(3):561-569.
- 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 Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66.
- 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 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.*
- ¹⁸ National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland (NCPE). Daratumumab (Darzalex®) in combination with bortezomib and dexamethasone. <https://www.ncpe.ie/daratumumab-darzalex-combination-therapy/>
- ¹⁹ 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/>
- ²⁰ 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
- ²¹ Scottish Medicines Consortium (SMC). daratumumab (Darzalex). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-fullsubmission-smc2180/>

²² Scottish Medicines Consortium (SMC). daratumumab (Darzalex). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-abbreviated-smc2301/>

²³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance. Published: 6 June 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta897/resources/daratumumab-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82613799123397>

²⁴ 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

²⁵ G-BA: https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-809/2022-09-15_Resolution_Daratumumab_D-812_EN.pdf [2023-08-07]

²⁶ Haute Autorité de Santé (HAS). DARZALEX (daratumumab) - Myélome multiple. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3399882/fr/darzalex-daratumumab-myelome-multiple