

1 Nyilvános összefoglaló

1.1 A kérelem tárgya

A **Darzalex 1800 mg oldatos injekció 1x** 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 két eltérő kombinációban (DRd, DVd).**

A Darzalex 1800 mg oldatos injekció 1x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Myeloma multiplex

A DARZALEX javallott:

- *lenalidomiddal és dexametazonnal vagy bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinálva olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegknél, 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;*
- *pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban, olyan felnőtt, myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére, akik korábban kaptak egy proteaszóma-gátlót és lenalidomidot tartalmazó terápiát és refrakterek voltak lenalidomidra, vagy akik korábban legalább két olyan terápiát kaptak, amely lenalidomidot és egy proteaszóma-gátlót tartalmazott, és az utolsó terápián vagy azt követően a betegség progresszióját mutatták ki;*
- *monoterápiában adva, relabáló és refrakter myeloma multiplex kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akiknél a korábbi kezelés egy proteaszóma-inhibitor és egy immunmodulátor hatóanyagot tartalmazott, és akiknél az utolsó kezelés alatt a betegség progressziója következett be.*

Könnyű láncú (AL) amyloidosis

A DARZALEX ciklofoszfamiddal, bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva újonnan diagnosztizált, szisztémás AL amyloidosis kezelésére javallott.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Darzalex 1800 mg oldatos injekció 1x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/16/1101/004
Forgalomba hozatal dátuma:	2020.06.03
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 Kérelmező a benyújtott orvosszakmai és egészség-gazdaságtani mellékletben nem szolgáltat információval a szubkután készítményről a korábbi, 220131/8 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest.
A kérelem NEAK regisztrációs száma	230615/5
A kérelem iktatószáma	OGYÉI/41999-2/2023
	 Merész Gergő főosztályvezető

2 Előzmények

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

1. 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 szubkután készítmény alkalmazásával megtakarítás és azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített az IV készítménnyel szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

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

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

A jelenlegi beadványok a korábbi, 220131/8-10 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest:

- orvosszakmai szempontból nem tartalmaz új információt a szubkután készítményre vonatkozóan
- egészség-gazdaságtani szempontból a kérelem nem tartalmaz új információt

3 A kérelemben szereplő gyógyszer orvosszakmai értékelésének összefoglalása

A szubkután és intravénás daratumumab készítmények non-inferioritását a COLUMBA¹ vizsgálat során igazolták, mely egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, fázis III vizsgálat, 522 beteg bevonásával (ECOG 0-2), akik relabáló/refrakter myeloma multiplexben szenvedtek, és legalább három korábbi terápiás vonalban részesültek. A betegek 1:1 arányban kerültek a szubkután (SC) és intravénás (IV) daratumumab (monoterápia) karokra. A kezelést progresszióig vagy toxicitásig folytatták. A primer végpont az általános válasz és maximális "trough" koncentráció (C_{trough} ; 3. ciklus, 1. nap az adagolás előtt) voltak. A medián követési idő 7,5 hónap volt. Eredmények: Az általános válasz és a C_{trough} megfelelt az előre meghatározott non-inferioritási kritériumoknak. Az ORR 41% vs. 37% volt, a maximális C_{trough} 593 µg/ml volt a szubkután csoportban és 522 µg/mL az intravénás csoportban. Biztonságosság: A leggyakoribb 3. és 4. fokozatú mellékhatás a vérszegénység (13% vs. 14%), neutropenia (13% vs. 8%), thrombocytopenia (14% vs. 14%) voltak. A pneumonia volt az egyetlen súlyos mellékhatás (3% vs. 4%). A vizsgálat végző értékelését² 29,3 hónap medián követési idő elteltével végezték. Az eredmények az elsődleges elemzéssel konzisztensek voltak. Az ORR 43,7% vs. 39,8%-nak bizonyult, a maximális C_{trough} 581 µg/ml volt az SC és 496 µg/mL az IV karon. A medián PFS 5,6 vs. 6,1 hónapnak bizonyult, a medián OS 28,2 vs. 25,6 hónap volt. 3-4. fokozatú mellékhatás 50,8% vs. 52,7%-ban fordult elő, a biztonságossági profil az elsődleges elemzéssel konzisztens volt. Az SC beviteli módra jellemző volt az infúzióval összefüggő reakciók alacsonyabb aránya (12,7% vs. 34,5%) és a rövidebb beadási idő (3-5 perc vs. 3-7 óra).

A PLEIADES³ fázis II, nyílt elrendezésű vizsgálatban a standard kezelési rendekkel kombinációban alkalmazott szubkután daratumumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták myeloma multiplex különböző kezelési vonalaiban (D-VRd: újonnan diagnosztizált, transzplantációra alkalmas betegek; D-VMP: újonnan diagnosztizált, transzplantációra nem alkalmas betegek; **DRd**: relabáló-refrakter MM; DKd: RRMM betegek, akik korábban már részesültek legalább 1 lenalidomide-ot tartalmazó kezelésben). Az elsődleges végpontok az objektív válaszára (ORR) és a nagyon jó részleges válasz (VGPR) aránya volt. Az ORR értéke 88,1% volt a DVMP csoportban, 90,8% volt a DRd karon. A VGPR-t elérő betegek aránya a 64,2% volt a DVMP csoportban, 64,6% a DRd karon. A CR-t elérő betegek aránya 17,9% volt a DVMP karon és 18,5% volt a DRd csoport esetében. A kezeléssel kapcsolatos mellékhatások általános gyakorisága és jellege összhangban állt a daratumumab IV és a kombinációban alkalmazott standard kezelési rezsimek esetében előforduló mellékhatásokkal.

4 A kérelmezett gyógyszer egészség-gazdaságtani értékelése

4.1 Jelen kérelem egészség-gazdaságtani értékelése

4.1.1 Költséghatékonyság

A Kérelmező a költséghatékonyság számszerűsítése során nem vonta be az elemzésbe a szubkután készítmény költségeit.

4.1.2 Költségvetési hatás

A Kérelmező a költségvetési hatás becslésébe nem vonta be a szubkután készítmény költségeit.

5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

A szubkután daratumumab hatásossági és non-inferioritási vizsgálatai nem kerültek bemutatásra a kérelemben.

A kérelmezett indikációban a szubkután formával csak a lenalidomiddal és dexametazonnal (DRd) kombinációban végeztek vizsgálatot, a bortezomibbal és dexametazonnal (DVd) alkotott kombináció esetében nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatból származó eredmények. Az EMA ennek hiányában extrapolálta az eredményeket és a szubkután daratumumab bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban (DVd) történő alkalmazását is engedélyezte.⁴

5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott kérelem legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező a szubkután készítményt nem vonta be sem az egészség-gazdaságtani, sem a költségvetési hatás elemzésbe, ennek megfelelően a készítmény költséghatékonyságáról konklúzió nem alkotható. A kérelmezett listaáron a szubkután készítmény terápiás költségei magasabbak, mint az IV készítmények költségei.

6 Konklúzió

A COLUMBA vizsgálat alapján a szubkután daratumumab készítmény non-inferioritása igazolódott az intravénáshoz képest, melynek következtében az intravénás készítmények másodvonalas (DRd és DVd) indikációban végzett értékeléseinek orvosszakmai konklúziója a szubkután készítményre nézve is érvényesnek tekinthető.

A Kérelmező a szubkután készítményt nem vonta be sem az egészség-gazdaságtani, sem a költségvetési hatás elemzésbe, ennek megfelelően a készítmény költséghatékonyságáról konklúzió nem alkotható. A kérelmezett listaáron a szubkután készítmény terápiás költségei magasabbak, mint az IV készítmények költségei.

Hivatkozások

¹ Mateos MV, Nahi H, Legiec W et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020 May;7(5):e370-e380.

² Usmani SZ, Nahi H, Legiec W. Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2022 Oct 1;107(10):2408-2417.

³ Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol.* 2021 Mar;192(5):869-878.

⁴ European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Darzalex. International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/X/0032.