

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x20 ml injekciós üvegben készítmény tételes elszámolású** hatóanyagként történő támogatását kéri, az alábbi meglévő pont szerint:

7/a.

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

A készítmény hatóanyaga, az **L01XC24 ATC-kódú daratumumab** jelenleg támogatott. A **Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény alkalmazási előírásában¹ szereplő terápiás javallat:

- *„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-inhibítort és egy immunmodulátor hatóanyagot tartalmazott, és akiknél az utolsó kezelés alatt a betegség progressziója következett be.”*

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x20 ml injekciós üvegben
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:	- az első kiadás dátuma: 2016. május 20 - a legutóbbi megújítás dátuma: 2017. április 24
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	- fokozott felügyelet alatt áll - ritka betegség kezelésére szolgáló gyógyszer (orphan drug)
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022-02-07-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022-02-25-i véleményezési határidővel. A Kérelmező változatlan formában nyújtotta be a 2019-es 190227/4, 190227/7, 190227/8 és 190227/9 NEAK regisztrációs számú kérelmeket. Kiegészítésként mellékelte egy dokumentumot, amelyben ismertetette a legfrissebb hatásossági és biztonságossági eredményeket, a kombinációk másodvonalas alkalmazásának nemzetközi megítélését és a jelenlegi finanszírozási környezetet.

2. Előzmények

A daratumumab hatóanyag-tartalmú készítmények az adott indikációban társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló, korábbi kérelmeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Kérelemben megjelölt kombináció/indikáció	Kiszerelés	NEAK reg szám	OGYÉI reg szám
daratumumab+lenalidomid+dexametazon (DRd) első relapszust követő kezelés (2L)	5 ml, IV	190227/4	23/19
	20 ml, IV	190227/7	24/19
daratumumab+bortezomib+dexametazon (DVd) első relapszust követő kezelés (2L)	5 ml, IV	190227/8	28/19
	20 ml, IV	190227/9	29/19
DRd és DVd 2L	5 ml, IV	200304/1	41/20
	20 ml, IV	200304/2	42/20
DRd és DVd 2L+	1800 mg, SC	200728/1	106/20
DRd és DVd, a teljes beadványból a 2L értékelve	5 ml, IV	210312/1	67/21
	20 ml, IV	210312/2	68/21
	1800 mg, SC	210312/3	69/21
DRd és DVd 2L	5 ml, IV	220131/9	13/22
	20 ml, IV	220131/10	14/22
	1800 mg, SC	220131/8	15/22

DRd

(az egy megelőző terápiás vonalban már kezelt - másodvonalas betegcsoport kezelése lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban)

A lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban történő alkalmazás 23/19 (5 ml) és 24/19 (20 ml) regisztrációs számmal 2019-04-29-én a TéF értékelte a készítményt. A TÉB 2019-05-15-én először tárgyalta a készítmény befogadásáról.

A Kérelmező orvosszakmai összefoglalót készített a daratumumab másodvonalban történő alkalmazásának legfrissebb adatai alapján, mely 2019.12.02-én került megküldésre a Technológia-értékelő Főosztály részére. Az összefoglalóban a DRd kombináció másodvonalban történő alkalmazásának hatásossági eredményeit mutatta be:

- DRd: mPFS 53,3 hónap
- Rd: mPFS 19,6 hónap 58%-os rizikócsökkenés

További megküldött dokumentum volt a POLLUX vizsgálat citogenetikai rizikó alapján meghatározott alcsoportokban elért legfrissebb eredményeit ismertető poszter (POLLUX_2019EHA).

A TÉB 2019-12-04-én tárgyalta újra a készítmény befogadási kérelmét az adott indikációban.

DVd

(az egy megelőző terápiás vonalban már kezelt - másodvonalas betegcsoport kezelése bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban)

A bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban történő alkalmazás 28/19 (5 ml) és 29/19 (20 ml) regisztrációs számmal 2019-04-29-én a TéF értékelte a készítményt. A TÉB 2019-05-15-én először tárgyalta a készítmény befogadásáról.

A Kérelmező orvosszakmai összefoglalót készített a daratumumab másodvonalban történő alkalmazásának legfrissebb adatai alapján, mely 2019.12.02-én került megküldésre a Technológia-értékelő Főosztály részére. Az összefoglalóban a DVd kombináció másodvonalban történő alkalmazásának hatásossági eredményeit mutatta be:

- DVd: mPFS 27 hónap
- Vd: mPFS 7,9 hónap 79%-os rizikócsökkenés

További megküldött dokumentum volt a CASTOR vizsgálat citogenetikai rizikó alapján meghatározott alcsoportokban elért legfrissebb eredményeit ismertető poszter (CASTOR_EHA2019).

A TÉB 2019-12-04-én tárgyalta újra a készítmény befogadási kérelmét az adott indikációban.

DRd és DVd kombinációk összevont kérelmei

A 2020-ban benyújtott kérelmek (NEAK regisztrációs szám: 200728/1, 200304/1, 200304/2) nem tettek különbséget a DRd és DVd kombináció között. Az intravénás készítményeket a TÉB 2020-06-17-én tárgyalta újra.

A szubkután készítmény első kérelme 2020-07-30-án érkezett a Technológia-értékelő Főosztályra 2020-09-11-i véleményezési határidővel, mely 2020-09-25-re módosult. A készítmény első TÉB tárgyalására 2020-10-21-én került sor.

DRd és DVd kombinációk összevont kérelmei a szubkután formulációval kiegészítve

A Kérelmező 2021-04-22-i levelében nyilatkozott arról, hogy a kérelem a TéF számára a 2020-03-20-án (intravénás készítmények), valamint a 2020-07-30-án (szubkután készítmény) megküldött kérelmeinek adminisztratív megújítása, mely nem tartalmaz új információkat. Az újonnan benyújtott kérelemhez a másodvonalas indikációra vonatkozó mellékletek nem kerültek csatolásra.

Az ismételten benyújtásra került befogadási kérelem alapján nem indokolt a TéF korábbi véleményének módosítása.

A TÉB 2021-05-17-én tárgyalta újra a kérelmet.

Jelen kérelem értékelése:

A Kérelmező egy 2022-01-27-i levelében nyilatkozott arról, hogy a kérelemmel 2019 óta húzódó, előrehaladott tárgyalási állapotban lévő eljárást kívánják a jogfolytonosság biztosítása érdekében fenntartani, a korábban felhalmozott szakmai anyagok és megállapítások megerősítésével, továbbá a klinikai update-ek benyújtásával.

„Az eredetileg beadásra került mellékletek, továbbá az időközben benyújtott kiegészítések megállapításait fenntartjuk, ideértve a friss adatközlések és egyéb publikációk alapján rendelkezésre bocsátott klinikai összefoglalókat, valamint a TÉB jegyzőkönyvre, és OGYÉI-TéF értékelésre adott korábbi válaszainkat.”

Csatolásra került változatlan formában a korábbi kérelmek dokumentációja mellett a frissített ár-információkat tartalmazó adatlapok, illetve egy az időközben megjelent új közleményekre, és aktuális finanszírozási helyzetre reflektáló összefoglaló.

Az ismételten benyújtásra került befogadási kérelem alapján nem indokolt a TéF korábbi véleményének módosítása.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az eredetileg 2019-ben, majd változatlan formában benyújtott egészség-gazdaságtani modell bemeneti adatai felülvizsgálatra szorulnak a legfrissebb hatásossági eredmények alapján, továbbá az összehasonlításra került eljárásokhoz kapcsolódó egységköltségek (pl. gyógyszerköltségek) a 2019-ben benyújtott kérelem óta eltelt időszakban változtak.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy 2022. február 1-jétől elérhetőek generikus lenalidomid készítmények, melyek árát figyelembe véve az elemzésben a költséghatékonysági konklúzió nem változik.

3. Konklúzió

A Kérelmező 2022-01-27-i levelében nyilatkozott arról, az eredetileg beadásra került mellékletek, továbbá az időközben benyújtott kiegészítések megállapításait fenntartják.

A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem változtatás nélküli újbóli benyújtása kerülendő gyakorlat. A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI publikus weblapján elérhető ajánlásgyűjtemény² szempontjait.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a jelen támogatási kérelem részeként benyújtott 6/a. számú melléklet a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelethez 2.13-as pontja összevontan tartalmazza a korábban benyújtott kérelmekben is leírt, kérelmezett DRd, DVD

indikációban alkalmazott kezelési kombinációkat. A jelen társadalombiztosítási kérelem alapján történő döntéshozatalt megelőzően az eddig elkészült orvosszakmai, egészség-gazdaságtani elemzések kiinduló populációinak összefüggésében tisztázni szükséges az indikáció végleges szövegezését.

4. Referenciák

¹ EMA Darzalex: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_hu.pdf

² OGYÉI TéF Ajánlások: https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Gyogyszerek_TeF_Ajanlasok_20190416.pdf