

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Sarclisa 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 5 ml készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri 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 L01XC38 (L01FC02) ATC-kódú izatuximab, jelenleg nem támogatott.

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

- *„pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban adva, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akik korábban már legalább két, köztük lenalidomidot és proteaszóma-gátlót tartalmazó kezelésben részesültek, és akiknél az utolsó terápia során a betegség progresszióját igazolták;*
- *karfilzomibbal és dexametazonnal kombinációban adva, myeloma multiplexben szenvedő olyan felnőttek kezelésére, akik korábban már legalább egy kezelésben részesültek.”*

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
korábban már legalább két kezelésben részesült (3L+).	izatuximab+ karfilzomib+ dexametazon	• daratumumab + bortezomib + dexametazon vagy daratumumab + lenalidomid + dexametazon • karfilzomib + dexametazon vagy karfilzomib + lenalidomid + dexametazon • ixazomib + lenalidomid + dexametazon • pomalidomid+bortezomib+dexametazon	Teljes túlélés, progressziómentes túlélés, progressziót követő túlélés QALY

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A refrakter/relabáló myeloma multiplex kezelési lehetőségei között szerepel az őssejttranszplantáció, a korábban alkalmazott kemoterápia megismétlése vagy új kezelési lehetőségek alkalmazása, pl. immunmodulátor szerek (lenalidomid, pomalidomid, talidomid), proteaszóma-inhibitorok (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), monoklonális antitestek (daratumumab, elotuzumab, *izatuximab*), hiszton-deacetiláz-inhibitor (panobinosztát).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban (előzetesen legalább két kezelésben részesült betegek esetén) jelenleg az alábbi terápiák támogatottak:

- daratumumab + bortezomib + dexametazon vagy daratumumab + lenalidomid + dexametazon
- karfilzomib + dexametazon vagy karfilzomib + lenalidomid + dexametazon
- ixazomib + lenalidomid + dexametazon
- pomalidomid+bortezomib+dexametazon (2022. januárjától támogatott)

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghatékonysági elemzésében az alábbi komparátor kezeléseket alkalmazta:

- daratumumab + bortezomib + dexametazon vagy daratumumab + lenalidomid + dexametazon
- **karfilzomib + dexametazon** vagy karfilzomib + lenalidomid + dexametazon
- ixazomib + lenalidomid + dexametazon
- pomalidomid+bortezomib+dexametazon (2022. januárjától támogatott)

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő. A pomalidomid+bortezomib+dexametazon kombináció a kérelem benyújtásakor nem rendelkezett társadalombiztosítási támogatással. Az elsődleges komparátorként megjelölt karfilzomib+dexametazon kombináció szerepelt a pivotális vizsgálatban kontroll karként.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti és a progressziót lassító hatással rendelkezik.

A karfilzomibbal és dexametazonnal kombinált izatuximab hatásosságát és biztonságosságát relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelése során vizsgálták (NCT03275285, IKEMA). A multicentrikus, nyílt elrendezésű, jelenleg is folyamatban lévő fázis III klinikai vizsgálatban aktív kontrollként a karfilzomib és dexametazon kombinációját alkalmazták. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt, ezen felül az IMWG kritériumai alapján többek között a teljes válaszarányt (ORR), a legalább nagyon jó részleges választ (VGPR) MRD negativitás mellett, a komplett remissziós arányt és a teljes túlélést is értékelték. Összesen 302 beteget 3:2 arányban randomizáltak a két kezelési kar között (179 IsaKd; 123 Kd). A kezelést a betegség progressziójáig vagy kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig alkalmazták.

Az adatzáráskor (2020-02-07) az ITT populációban az izatuximab karon nem érték el a mPFS-t, a kontroll karon a mPFS 19,15 (95% CI: 15,77; NR) hónap volt, HR: 0,53 (99% CI: 0,32; 0,89; $p=0,0007$). A vizsgálati karon a betegek 56%-a, a kontroll karon a betegek 55%-a kapott előzetesen több mint egy kezelést. Ebben az alcsoportban a vizsgálati karon (30/99 beteg) még nem érték el a medián értékhez szükséges esetszámot, a kontroll karon (36/68 beteg) mPFS: 16,16 (95% CI: 13,44; 19,45) hónap, HR: 0,48 (95% CI: 0,29; 0,78). Az alcsoportban az izatuximab tartalmú rezsim a betegség progressziójának és a halálozásnak a kockázatát csökkentti, de ennek mértéke még bizonytalan az adatok éretlensége miatt. A teljes túlélés adatok éretlenek az ITT betegcsoportban, alcsoportelemzéseket nem mutattak be.

A leggyakoribb mellékhatás (>20) az infúziós reakciók (45,8%), a magas vérnyomás (36,7%), a hasmenés (36,2%), a felső légúti fertőzés (36,2%), a pneumonia (28,8%), a fáradtság (28,2%), a dyspnoe (27,7%), az insomnia (23,7%), a bronchitis (22,6%), és a hátfájás (22,1%) voltak. Súlyos mellékhatás az IsaKd protokoll szerint kezelt betegek 59,3%-ánál jelentkezett. A leggyakoribb súlyos mellékhatás a pneumonia (21,5%) volt. Halálos kimenetelű mellékhatást a kezelés során az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 3,4%-ánál jelentettek (a betegek több mint 1%-nál jelentkező mellékhatás a pneumonia és a szívelégtelenség volt, mindkettő a betegek 1,1%-ánál jelentkezett).

4.2. Relatív hatásosság

A komparátorként megjelölt rezsimok közül a karfilzomib+dexametazon kombinációval szemben direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó eredmény áll rendelkezésre (IKEMA), amelyet előzetesen ismertettünk.

A további kombinációkkal szemben indirekt elemzésből (NMA és MAIC) származó eredményeket használt fel a Kérelmező.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A 2021-ben megjelent EHA-ESMO szakmai irányelvben a kombináció magas szintű evidencia alapján erős ajánlással alkalmazható másodvonaltól, amennyiben előzetesen daratumumab tartalmú rezsimet nem alkalmaztak.

A második és többedik relapszust követően szintén IA ajánlással alkalmazható lenalidomid és bortezomib refrakter valamint lenalidomid refrakter és proteaszóma-inhibitorra érzékeny betegek esetén.

A legfrissebb NCCN irányelvben (v. 4.2022) az előzetesen kezelésben részesült (1-3) betegek kezelésére a preferált terápiák között szerepel az izatuximab+karfilzomib+dexametazon kombináció (Category 1 ajánlással).

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Az izatuximab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség (IsaKd kombináció)
Sarclisa 20 mg/ml, 1x5 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft
Sarclisa 20 mg/ml, 1x25 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX	

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az izatuximab+karfilzomib+dexametazon kombinációban alapesetben Kd, és azon túl KRd, DVd, DRd, és PVd komparátorokkal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 37 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

Az egészség-gazdaságtani elemzés célpopulációja harmad és többed vonalra vonatkozik, olyan felnőtt RRMM betegek, akik legalább két korábbi kezelésben már részesültek (3L+).

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben az IsaKd és a Kd terápiák hatásossági adatai az IKEMA klinikai vizsgálatból származnak, a további komparátorok relatív hatásosságát a pivotális klinikai vizsgálatok, mint szekunder adatforrások alapján, házard ráták alkalmazásával becsülték. A hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló klinikai vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az IsaKd terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,965 QALY) és magasabb várható költségeket számszerűsít a Kd komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 37 éves időtávon, így az IsaKd terápia alapesetben számított ICER értéke (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa.

Az IsaKd terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes betegség állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a fenntartó gyógyszeres kezelés költségei. A költséghatékonysági eredményeket a többi releváns komparátorra vonatkozóan is bemutatták.

3. táblázat: A költséghatékonysági eredmények összefoglalása

	Költség	Egészség-nyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészség-nyereség	ICER
IsaKd	XXX Ft	4,257 QALY	XXX Ft	0,965 QALY	XXX Ft/QALY
Kd	XXX Ft	3,292 QALY	ref.	ref.	ref.
IsaKd	XXX Ft	4,257 QALY	XXX Ft	2,000 QALY	XXX Ft/QALY
DRd	XXX Ft	2,257 QALY	ref.	ref.	ref.
IsaKd	XXX Ft	4,257 QALY	XXX Ft	0,164 QALY	XXX Ft/QALY
DVd	XXX Ft	4,092 QALY	ref.	ref.	ref.
IsaKd	XXX Ft	4,257 QALY	XXX Ft	1,465 QALY	XXX Ft/QALY
KRd	XXX Ft	2,792 QALY	ref.	ref.	ref.

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium Transzfuziológiai és Hematológiai Tagozat szakmai véleményét alkalmazta (korábbi IsaPd beadvány), mely alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám 120 fő évente. Az IsaKd terápiával kezelt betegszám a befogadást követő 4 évben 25-42-50-50%-os piaci részesedést feltételezve 30, 50, 60, 60 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetéshatás elemzésben a Sarclisa 20 mg/ml 1x5 ml és 1x25 ml kiszereléseinek listaáron számított bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft és XXX Ft. A modellben alkalmazott 21,7 hónap kezelési idő alapján számított adagolás mellett a fenntartó IsaKd kezelés várható költsége XXX Ft. Az IsaKd komparátorait, kezelési költségét és a modellben alkalmazott kezelés várható időtartamát az alábbi táblázatban foglaltuk össze. A gyógyszeres kezelés költségei a 2021. decemberi PUPHA adatbázisból származnak.

4. táblázat: A komparátor terápiaak költségadatai

Terápia	Teljes költség betegenként (Ft)	Kezelés időtartam (hónap)
PVd (pomalidomid+bortezomib+dexametazon)	XXX Ft	10,2
DVd (daratumumab+bortezomib+dexametazon)	XXX Ft	12,2
Kd (karfilzomib+dexametazon)	XXX Ft	11,5

Forrás: TéF saját szerkesztés

6.3. Költségvetési hatás

A teljes betegeket figyelembe véve, a Kérelmező által várt, listaáron számított, bruttó költségvetési hatás összesen XXX Ft a befogadói döntést követő első 4 évre, a modellben alkalmazott kezelési időtartamokat figyelembe véve (melyből csak az izatuximabhoz köthető gyógyszerköltség összesen XXX Ft), míg a nettó költségvetési hatás összesen XXX Ft.

Amennyiben folyamatos betegbevonással számolnak, a befogadást követő első 4 évben a bruttó költségvetési hatás összesen XXX Ft, a nettó költségvetési hatás pedig XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelemben megjelölt indikáció által lefedett célcsoport kisebb, mint az alkalmazási előírásban szereplő betegcsoport. A vizsgálatban előzetesen 1-3 kezelésben részesült betegek szerepelnek, míg a kérelmezett indikációban legalább 2 előzetes kezelésben részesült betegcsoport van megjelölve.

A pivotális vizsgálatban a több mint 1 kezelésben részesült betegek esetében a vizsgálati karon a medián progressziómentes túlélés meghatározásához szükséges esetszámot nem érték el, a teljes túlélés adatok szintén éretlenek.

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan direkt vizsgálatból származó hatásossági eredmény, amely a harmadvonaltól alkalmazott izatuximab+karfilzomib+dexametazon kombináció hatásosságát és biztonságosságát a karfilzomib+dexametazon kombinációtól eltérő rezsimmal vetné össze.

A Kérelmező által bemutatott indirekt összevetések az izatuximab+karfilzomib+dexametazon kombináció eredményeit az előzetesen legalább egy kezelésben részesült betegek esetében ismertették. A rendelkezésre álló eredmények alapján a komparátorokként megjelölt DRd, DVd és KRd kezelésekkal szemben a harmadvonaltól történő alkalmazásban a relatív hatásosság nem megítélhető.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az IKEMA klinikai vizsgálatban megfigyelt medián követési idő 20,73 hónap, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 37 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

A közbeszerzéssel előálló árszinteket nem vette figyelembe a Kérelmező sem a költséghatékonysági elemzésben, azonban érdemi hatásuk nincs a végső konklúzióra.

A modellben az IsaKd karon teljes túlélésre vonatkozó előnyt számszerűsítettek, melyet a klinikai vizsgálat nem mutatott ki, az IKEMA vizsgálatból származó OS adatok éretlenek.

A költséghatékonysági modell nem állítható a terápiák iránya,-vonalsága alapján, illetve a korábban kapott kezelések típusa szerint és a releváns al csoportokra vonatkozóan.

A kezelés abbahagyásáig eltelt idő (TTD) extrapolációja nem reális.

A modellben a progressziómentes állapotú betegek közül az aktív kezelésben részesülők életminősége magasabb volt, mint azoké, akik abbahagyták a kezelést, de nem progrediáltak.

Az életminőségre gyakorolt hatásokat az egészségi állapotok hasznossági értékeinek részeként rögzítették, így nem érvényesültek a kezelések közötti különbségek a nemkívánatos eseményekre vonatkozóan. Továbbá azt feltételezték, hogy minden AE csak egyszer fordulhat elő a 37 éves időtávon.

Relatív dózisintenzitást (RDI) alkalmaztak a gyógyszerköltségek csökkentésére. A TéF számszerűsítette a költséghatékonysági eredményeket RDI nélkül is, a konklúziók nem változtak meg.

8. Nemzetközi kitekintés

Az elérhető nemzetközi értékelésekben a kombinációt az előzetesen 1-3 kezelésben részesült betegek esetében vizsgálták.

A kanadai CADTH irodánál az IsaKd kombináció értékelése folyamatban van, ugyanakkor az iroda a kombináció másod és többedvonalas indikációját vizsgálja. A skót irodához nem érkezett beadvány (2021-10-11), ezért nem javasolják a készítmény támogatását Kd-nal kombinációban másodvonaltól. A NICE beadvány hiányában nem értékelte a készítményt (2021-09-22). A karfilzomib+dexametazon kombinációban másodvonaltól történő alkalmazás során hozzáadott értéket nem azonosított az IQWiG (2021-11-04).

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a kérelemben megjelölt indikációban az izatuximab+karfilzomib+dexametazon kombináció esetén többlet egészségnyereség várható a karfilzomib+dexametazon indikációval szemben. A progressziómentes és teljes túlélés adatok éretlensége miatt ennek mértéke bizonytalan.

A kombináció az adott indikációban nem tekinthető hiánypótlónak, jelenleg is elérhető több kombináció támogatással, amelyek közül csak a karfilzomib-dexametazon kombinációval szemben áll rendelkezésre direkt összehasonlító klinikai vizsgálat. Bizonyos betegcsoportok esetében (pl. lenalidomid/bortezomib refrakter) többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest, azonban alacsony elemszámokból, illetve indirekt összevetésekből származó adatok nélkül ennek mértéke nem meghatározható.

A benyújtott elemzés alapján a kérelmezett technológia nem költséghatékony a bemutatott komparátorokkal szemben. A Kérelmező elemzése alapján az izatuximab befogadása esetén jelentős költségvetési kiáramlás várható.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése lehet szükséges.

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

- A kérelmezett IsaKd terápia költséghatékonysága a KRd, DVd, DRd és PVD komparátorokra vonatkozóan a megfelelő evidenciák hiányában nem megítélhető.
- a választott modellezési megközelítéssel kapcsolatos korlátok