

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Sarclisa 20 mg/ml koncentrátrum oldatos infúzióhoz, 1x5 ml és 1x25 ml** készítmények társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termékek 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú melléklete szerinti 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 készítmények hatóanyaga, az L01XC38 ATC-kódú izatuximab, mely jelenleg nem támogatott.

A **Sarclisa 20 mg/ml koncentrátrum oldatos infúzióhoz, 1x5 ml és 1x25 ml készítmények** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

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

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek, akik korábban már legalább két, lenalidomidot és proteaszóma-gátlót tartalmazó kezelésben részesültek, és akiknél az utolsó terápia során a betegség progresszióját igazolták	izatuximab+ pomalidomid+ dexametazon	Elemzésben: - Pd - Dara mono Elérhető alternatívák: - DVd - DRd - NRd - KRd - Kd	Klinikai vizsgálatban: - PFS - ORR - OS Elemzésben: - 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

Nemzetközi szakmai szervezetek iránymutatása alapján a relabáló/refrakter myeloma multiplex kezelési lehetőségei között szerepel az őssejttranszplantáció, a korábban alkalmazott terápia megismétlése, vagy olyan új kezelési lehetőség alkalmazása, melyet korábban még nem kapott a beteg. Lehetőség szerint javasolt a beteg klinikai vizsgálatban történő bevonása. Amennyiben a vizsgálatban történő részvétel nem lehetséges, abban az esetben a megfelelő terápiát a következő szempontok figyelembevételével szükséges megválasztani: kor, beteg állapota, társbetegségek, HCT-re való alkalmasság, korábbi kezelés típusa, hatásossága, tolerálhatósága, a korábbi kezelési vonalak száma, az elérhető, korábban nem alkalmazott kezelési lehetőségek, a legutolsó terápia óra eltelt idő, valamint a relapszus típusa. A relabáló/refrakter myelom multiplex kezelése során választható terápiás lehetőségek a következők:

- proteaszóma-inhibitorok (PI): bortezomib, karfilzomib, ixazomib
- immunmodulátor szerek (IMiD): lenalidomid, pomalidomid, talidomid,
- monoklonális antitestek: daratumumab, elotuzumab
- panobinoszát
- kortikoszteroidok
- alkiláló szerek: ciklofoszfamid, melphalan
- bendamuszтин

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A 7/a tételes ponton, myeloma multiplex (MM) indikációban támogatott hatóanyagok: bortezomib, talidomid, lenalidomid, daratumumab, karfilzomib és ixazomib.

A hatályos finanszírozási eljárásrend alapján az első relapszust követő kezelési lehetőségek:

- ha az előző kezelésre adott válasz hossza elérte a várható mediánt, és nincs ellenjavallat, az elsővonalas terápia folytatható
- amennyiben a beteg még nem részesült bortezomib vagy talidomid kezelésben, akkor ezek preferáltak
- bortezomib visszaadása relabált betegnek maximum 8 ciklusban megengedett
- mentő kezelésként bortezomib monoterápia, bortezomib+liposzómás doxorubicin vagy lenalidomid+dexametazon (progresszióig)
- lenalidomid tartalmú kezelés elsősorban olyan betegek esetében javasolt, akiknek megelőző bortezomib-bázisú kezelése hatástalan volt, vagy a bortezomib-alapú terápia hatásos volt ugyan, de súlyos neuropathia alakult ki, és a beteg relapsusba került, vagy már a betegség felfedezésekor ilyen mértékű polyneuropathiája volt
- második ASCT

Az MM második relapszusát követő kezelésre választható terápiák:

- ha az előző kezelésre adott válasz hossza elérte a várható mediánt, és nincs ellenjavallat, az addigi kezelés folytatható
- azon betegek esetében, akik még nem részesültek bortezomib vagy talidomid kezelésben: bortezomib (ha nem hyperdiploid), talidomid, dexametazon, doxorubicin, pegilált doxorubicin, ciklofoszfamid, melfalán (jelenleg nem támogatott), prednizolon
- azon betegek esetében, akik már részesültek bortezomib és talidomid kezelésben, az előző terápiák mellett ciszplatina, etopozid és lenalidomid alkalmazható

Progresszió esetén (harmad vagy negyedvonalban, második vagy harmadik relapszust követően) alkalmazható terápiás lehetőségek:

- daratumumab+bortezomib+dexametazon
- daratumumab+lenalidomid+dexametazon
- karfilzomib+dexametazon
- karfilzomib+lenalidomid+dexametazon
- ixazomib+lenalidomid+dexametazon

A további kezelési lehetőségek között szerepel a bendamustin hatóanyag.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elemzésében a pomalidomid+dexametazon, illetve daratumumab terápiákat jelölte meg elsődleges komparátorként.

A myeloma multiplex hazai finanszírozási eljárásrendje alapján a daratumumab kombinációk (DRd és DVd) harmad vagy negyedvonalban, második vagy harmadik relapszust követően támogatottak, a daratumumab monoterápia ugyanakkor nem szerepel az eljárásrendben, így nem tekinthető megfelelő komparátornak. Magyarországon a pomalidomid szintén nem támogatott, így szintén nem tekinthető megfelelő komparátornak.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A SARCLISA pomalidomiddal és kis dóziszú dexametazonnal való együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát értékelték az ICARIA-MM (EFC14335), multicentrikus, multinacionális, randomizált, nyílt elrendezésű, kétkaros, 3. fázisú vizsgálatban, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. A betegek már legalább 2 korábbi, lenalidomiddal és egy proteaszóma-gátlóval végzett kezelésben részesültek. Összesen 307 beteget randomizáltak 1:1 arányban pomalidomiddal és kis dóziszú dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximab (IsaPd, n=154) vagy pomalidomid és kis dóziszú dexametazon kombinációra (Pd, n=153). A vizsgálatban a progressziómentes túlélés volt az elsődleges hatásossági végpont. A kezelés medián időtartama 41,0 hét volt az izatuximab

csoportban, míg 24,0 hét volt a komparátor csoportban. A 11,6 hónapos medián követési időnél a medián PFS szignifikánsan hosszabb volt az IsaPd karon (11,53 hónap, 95% CI: 8,936 – 13,897 hónap), mint a Pd csoportban (6,47 hónap, 95% CI: 4,468 – 8,279 hónap), a HR 0,596 (95% CI, 0,44 – 0,81; $p=0,001$). Az ORR szignifikánsan magasabb volt az IsaPd karon, mint a Pd karon (60,4% [95% CI: 0,52 – 0,68%], vs 35,3% [95% CI: 0,28 – 0,43%], $p < 0,0001$). Az adatzáraskor elvégzett interim analízisben az IsaPd kombináció kedvező tendenciát mutatott az általános túlélés tekintetében (HR: 0,687; 95% CI: 0,461 – 1,023), a túlélés nyomon követése folyamatban van. A leggyakoribb kezeléssel összefüggő nemkívánatos események a vizsgálat során az infúzióval kapcsolatos reakciók (38% vs. 0%), felsőlégtüti infekciók (28% vs. 17%), és a hasmenés (26% vs. 20%) voltak. Fatális kimenetelű nemkívánatos esemény a betegek 8%-ánál fordult elő a vizsgálati és 9%-ánál a kontroll karon. A kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény miatti haláleset 1 főnél (<1%) fordult elő a vizsgálati és 2 főnél (1%) a kontroll karon.

4.2. Relatív hatásosság

Az egyéb komparátor terápiák esetében a relatív hatásosság meghatározása súlyozatlan kockázati hányados (HR) alkalmazásával történt, az IsaPd adatkörre vonatkoztatva.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO myeloma multiplex irányelve 2017-ben frissült utoljára, ebben még nem szerepelt az izatuximab terápia. A 2021. februárban megjelent irányelve az isatuximab kezelés különféle kombinációit IA ajánlással említi.

Az NCCN a rendelkezésre álló evidenciák alapján 1-es kategóriájú ajánlással javasolja az izatuximab+pomalidomid+dexametazon kombináció alkalmazását korábban kezelt myeloma multiplexben, azok számára, akik korábban legalább két megelőző, lenalidomidot és egy proteaszóma inhibitorot tartalmazó kezelésében részesültek.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költséghasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az izatuximab + pomalidomid + alacsony dózisú dexametazon (IsaPd) terápiát a pomalidomid + alacsony dózisú dexametazon (Pd) és a daratumumab monoterápia (Dara) elsődleges komparátorokkal hasonlítja össze a Kérelmező. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 15 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést alapesetben a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, az ICARIA-MM klinikai vizsgálat ITT betegcsoportjában, olyan RRMM felnőtt betegek körében végezték el, akik korábban legalább kettő vagy több terápiában részesültek.

Jelen kérelem a harmadvonalas terápiára vonatkozik, azaz azon betegekre, akik korábban legalább két terápiában részesültek.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben az IsaPd és a Pd terápiák hatásossági adatai az ICARIA-MM vizsgálatból származnak, a Dara komparátor relatív hatásosságát szekunder forrás alapján, indirekt összevetésből számított veszélyhányados alkalmazásával becsülték. A hasznossági adatok az ICARIA-MM, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból származnak. A gyógyszeres kezelések, egyéb terápiák és a mellékhatások kezelési költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az IsaPd terápia esetében többlet-egészségnyereséget (rendre 0,49 és 0,52 QALY) és magasabb várható költségeket (rendre XXX Ft és XXX Ft) számszerűsít a Pd és a Dara komparátorokkal szemben az alapesetben bemutatott 15 éves időtávon. Az IsaPd terápia alapesetben számított ICER-e (rendre XXX Ft/QALY és XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. Az IsaPd terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása a progressziómentes állapotban eltöltött idő, valamint a teljes túlélésben várható javulás. A várható többletköltségek forrása döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére a Nemzeti Rákregiszter és egyéb irodalomban megjelent, adatokat alapul véve epidemiológiai megközelítést alkalmazott, mely alapján az IsaPd terápiával kezelt betegszám a befogadást követő 3 évben 12-19-18%-os piaci részesedést feltételezve 30, 60, 70 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Sarclisa 20 mg/ml 1x5 ml és 1x25 ml kiszerezéseinek kérelmezett termelői ára rendre XXX Ft és XXX Ft, a listaáron számított bruttó nagykereskedelmi ára rendre XXX Ft és XXX Ft. A Kérelmező számításai alapján, a modellben alkalmazott 13,3 hónap kezelési idő mellett az IsaPd kezelés várható költsége XXX Ft.

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzésben az izatuximab komparátorának a PVd, DVd, Kd, KRd, DRd és NRd terápiákat tekintette, melyek kezelési költségét és a BIM modellben alkalmazott kezelés várható időtartamát az alábbi táblázat mutatja.

2. táblázat: A gyógyszeres terápiák költségadatai

Terápia	Teljes költség betegenként (Ft)	Kezelés időtartam (hónap)
IsaPd (izatuximab+pomalidomid+dexametazon)	XXX Ft	13,3
PVd (pomalidomide+bortezomib+dexametazon)	XXX Ft	11,2
DVd (daratumumab+bortezomib+dexametazon)	XXX Ft	10,3
Kd (karfilzomib+dexametazon)	XXX Ft	7,8
KRd (karfilzomib+lenalidomid+dexametazon)	XXX Ft	7,8
DRd (daratumumab+lenalidomid+dexametazon)	XXX Ft	10,3
NRd (ixazomib+lenalidomid+dexametazon)	XXX Ft	7,6

Forrás: A benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az izatuximab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben a modellben alkalmazott kezelési időtartamot figyelembe véve (melyből csak az izatuximabhoz köthető gyógyszerköltség összesen XXX Ft), míg a nettó költségvetési hatás XXX Ft.

A Kérelmező az elemzésben megjegyzi, hogy az elemzésben a készítmények listaárával számolt, „a pomalidomide feltételezett nettó ára az EMK-forgalom alapján kalkulált árnál várhatóan alacsonyabb (akár XXX%-al)”, továbbá a Sarclisa tendereljárások keretében kialakuló várható nettó árszintje, ezáltal a tényleges támogatás-kiáramlás a bemutatottnál alacsonyabb lesz.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A komparátornak választott terápiák hazai körülmények között nem érhetőek el támogatással.

Direkt vizsgálati eredmény csak a pomalidomid+dexametazon kettős kombinációval szemben áll rendelkezésre. A szintén komparátornak választott daratumumab monoterápiával szembeni relatív hatásosságra vonatkozó eredmények egy indirekt összevetésből származnak, melynek módszertanát a Kérelmező nem ismertette a beadványban.

A készítmények alkalmazási előírásában szereplő engedélyezett indikáció alapján a terápia harmadvonaltól alkalmazható (legalább két korábbi kezelésben részesült betegek számára). A készítmények pivotális vizsgálatában legalább két megelőző kezelésben részesült betegek vettek részt, a korábbi kezelések medián száma 3 volt. A Kérelmező által benyújtott elemzés ezzel összhangban magában foglalja a harmad vagy többed vonalas terápiát, ugyanakkor a Kérelmező saját állítása szerint a kérelem harmadvonalas terápiára vonatkozik. Ezen információk alapján megállapíthatjuk, hogy az elemzés tágabb betegkört fed le, mint amire a kérelem érkezett.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés input adatai nem a kérelmezett indikációra, hanem az – ennél tágabb – engedélyezett indikációra vonatkoznak. Az egészség-gazdaságtani elemzés azon betegcsoportra vonatkozik, akik korábban legalább kettő vagy több terápiában részesültek, míg a kérelem a harmadvonalas indikációt célozza. Ennek következtében a kérelmezett betegcsoport esetén az IsaPd terápia költséghatékonysága nem megítélhető.

Jelentős limitáció továbbá, hogy a költséghatékonysági elemzésben választott komparátorok megválasztása a nemzetközi irányelveknek megfelelően történt, melyek azonban nem tükrözik a jelenleg érvényes hazai protokollt. A hazai protokollnak megfelelő terápiákkal nem készült költséghatékonysági elemzés, ezáltal a hazai körülmények között alkalmazott IsaPd terápia költséghatékonysága nem megítélhető.

További limitáció, hogy az ICARIA-MM klinikai vizsgálatban megfigyelt medián kezelési idő 13,3 hónap, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 15 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja során további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára vonatkozóan (azonos kockázat ráta alkalmazása miatt a teljes időtávon a Dara komparátorral való összehasonlításban).

A vizsgált terápiák hatásosságára, hasznosságára vonatkozó adatok nem publikált, illetve nem hivatkozott forrásból származnak, a számítások részleteit a Kérelmező nem mutatta be az elemzésben, azok eredményei nem visszakövethetőek. Az IsaPd által elérhető egészségnyereség tényleges mértéke az evidenciák, illetve a háttérszámítások hiánya miatt nem megítélhető.

Limitációt jelent továbbá, hogy a költséghatékonysági és a költségvetési hatás elemzésben a Kérelmező a vizsgált gyógyszeres terápiák nettó nagykereskedelmi árát vette figyelembe. Továbbá a társadalombiztosítási támogatási kérelemben és az egészség-gazdaságtani elemzésben bemutatott kérelmezett termelői ár nem egyezik.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE negyedvonalban támogatja az IsaPd terápiát, az SMC esetén 2021. április közepére várható az értékelés publikálása. A CADTH értékelése folyamatban van. A többi nemzetközi HTA iroda esetén nem volt azonosítható értékelés a kérelmezett készítményekre vonatkozóan.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló vizsgálati eredmények alapján relapszáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő, korábban legalább két előzetes terápiában részesült betegek körében az izatuximab+pomalidomid+dexametazon hármas kombináció hatásosabbnak bizonyult a pomalidomid+dexametazon kettős kombinációval szemben. Az indikációban alkalmazható egyéb terápiás alternatívákkal szemben direkt összehasonlító vizsgálatból származó

eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező az egyéb alternatívák relatív hatásosságra vonatkozóan egy nem publikált indirekt összevetésből származó eredményeket mutatott be, melynek módszertanát nem ismertette a beadványban. A Kérelmező által megjelölt komparátorok Magyarországon nem támogatottak.

A Kérelmező az IsaPd kezelés költséghatékonyságát a Pd és Dara terápiával szemben vizsgálta, az elemzés alapján az izatuximab költséghatékonysága hazai körülmények között a kérelmezett betegcsoportban nem megítélhető a komparátorválasztás korlátaiból fakadóan. 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 kiegészítő egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

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

- A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés input adatai nem a kérelmezett indikációra, hanem egy – ennél tágabb – részben az alkalmazási előírásban szereplő populációval megegyező populációra vonatkoznak. A kérelmezett indikációnak megfelelő harmadvonalas betegkörre nem készült költséghatékonysági elemzés.
- Az egészség-gazdaságtani elemzésben választott komparátorok nem tükrözik a hazai terápiás protokollt, a jelenleg elérhető terápiákkal összehasonlítva nem készült költséghatékonysági elemzés, ezáltal a hazai körülmények között alkalmazott IsaPd terápia költséghatékonysága nem megítélhető.
- A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.
- A vizsgált terápiák hatásosságára, hasznosságára vonatkozó adatok nem publikált, illetve nem hivatkozott forrásból származnak, az IsaPd által elérhető egészségnyereség tényleges mértéke az evidenciák, illetve a háttérszámítások hiánya miatt nem megítélhető.

A rendelkezésre álló adatok alapján a fenti limitációk miatt az izatuximab terápia költséghatékonysága nem értékelhető a kérelmezett indikációra vonatkozóan.