

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Imnovid 1 mg kemény kapszula, 14x 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 **L04AX06 ATC-kódú pomalidomid** jelenleg nem támogatott. A készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„Az Innovid bortezomibbal és dexametazonnal együtt történő alkalmazása olyan myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már legalább egy, lenalidomidot tartalmazó kezelésben részesültek.

Az Innovid dexametazonnal együtt történő alkalmazása relapszáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már legalább két, lenalidomidot és bortezomibot egyaránt tartalmazó kezelésben részesültek, és akiknél az utolsó terápia során a betegség progresszióját igazolták.”

A kérelem az előzetesen már legalább egy, lenalidomid tartalmú terápiában részesült betegek csoportját célozza bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A 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 visszatérő betegnek maximum 8 ciklusban megengedett
- bortezomib monoterápia, bortezomib+liposzómás doxorubicin vagy lenalidomid+dexametazon (progresszióig)
- 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 vagy talidomid kezelésben, az előző terápiák mellett ciszplatin, etopozid és lenalidomid alkalmazható

Harmadvonalban alkalmazható terápiás lehetőségek:

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

A további kezelési lehetőségek között szerepel a bendamusztin hatóanyag.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező komparátorként a ciklofoszfamid+bortezomib+dexametazon kombinációt jelölte meg, amely kombinációval szemben indirekt összehasonlító elemzés készült.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A pomalidomid+bortezomib+dexametazon (PVD) hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, fázis III klinikai vizsgálatban (CC-4047-MM-007; OPTIMISM) hasonlították össze a bortezomib+dexametazon (Vd) kombinációval olyan, korábban már kezelt felnőtt myeloma multiplexes betegeknél, akik előzőleg legalább egy, lenalidomidot tartalmazó kezelést (minimum 2 ciklussal) kaptak, és az utolsó terápia mellett vagy azt követően progrediált a betegségük.

Összesen 559 bevont beteg közül 281 beteget randomizáltak a pomalidomid karra, 278 beteget a kontroll karra. A teljes populációban, 15,9 hónap medián követési időnél (IQR 9,9; 21,7) a medián progressziómentes túlélés a PVD karon szignifikánsan magasabb volt (11,20 hónap; 95% CI: 9,66; 13,73 vs. 7,10 hónap; 5,88; 8,48; HR: 0,61; 95% CI: 0,49; 0,77; $p < 0,0001$). (A folyamatban lévő vizsgálat 2017-10-26-i adatzárásából származó eredmények.) A teljes túlélés (overall survival, OS) tekintetében 2018. szeptember 15-i záró dátummal (medián utánkövetési idő: 26,2 hónap) végzett időközi elemzés alapján a medián OS ideje a Kaplan-Meier módszerrel meghatározva 40,5 hónap volt a PVD-karon és 30,5 hónap a Vd-karon; HR: 0,91, 95% CI: 0,70, 1,18, 43,3%-os összesített eseményráta mellett. A 3-as vagy 4-es fokozatú neutropenia, fertőzések és a thrombocytopenia gyakrabban fordult elő a vizsgálati karon, illetve súlyos mellékhatásokat gyakrabban tapasztaltak. Kezeléssel összefüggő haláleset szintén gyakrabban fordult elő a vizsgálati karon (6 vs. 2).

A Kérelmező bemutatott egy nem publikált hálózatos metaanalízist, melynek célja a PVd, Vd, Kd és CyBorD terápiák közötti PFS és OS különbségek vizsgálata volt olyan betegek körében, akik relabáló/refrakter myeloma multiplexben (rrMM) szenvedtek és korábban lenalidomid kezelésben részesültek (lenalidomid-exponált). Az értékelni kívánt populációra vonatkozóan limitált információk álltak rendelkezésre, ebből kifolyólag a következő három populációt vizsgálták: rrMM-ben szenvedő betegek (ITT populáció), korábban IMiD kezelésben részesülő rrMM-ben szenvedő betegek (IMiD-exposed), illetve legalább egy korábbi kezelésben részesülő, rrMM-ben szenvedő betegek (másodvonalas populáció). A PVd terápia CyBorD-dal szemben magasabb PFS-t és OS-t biztosított az ITT populációban, ugyanakkor a CyBorD terápiára vonatkozóan nem érhetőek el adatok a többi releváns populációban.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Az ESMO 2017-ben megjelent irányelvében a pomalidomid hatóanyag alacsony dózisu dexametazonnal kombinációban történő alkalmazása szerepel, melyet alacsonyabb szintű (II) evidenciával erős ajánlással (A) javasol a legalább két relapszuson áteső MM-ben szenvedő betegek kezelésére. A Kérelemben szereplő kombinációként történő alkalmazása még nem szerepel az irányelvben.

Az NCCN myeloma multiplex kezelésére vonatkozó legfrissebb (4.2020) irányelvében az előzetesen már kezelésben részesült betegek esetében a pomalidomid+bortezomib+dexametazon kombináció alkalmazását magas szintű evidenciával (Category 1) az egyéb ajánlott rezsimek közé sorolja.

4.3. Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

Nagy betegszámon a hármas kombinációkkal végzett direkt összehasonlító vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az OPTIMISMM vizsgálat 2017-10-26-i adatzárásakor a teljes túlélési adatok éretlenek voltak. A 2018-09-15-i adatzárás eredménye alapján a teljes populációban statisztikailag szignifikáns különbség a teljes túlélésben nem mutatkozik. Az érett OS adatok alcsoporthoz szerinti elemzése szintén szükséges.

A PVd terápia Magyarországon az elsővonalban autológ összejt transzplantációban, majd lenalidomid fenntartó kezelésben részesült és a fenntartó kezelés során, vagy azt követően 6 hónapon belül progressziót mutató betegek számára jelenthet másodvonalban terápiás alternatívát. Bizonytalan annak megítélése, hogy az OPTIMISMM klinikai vizsgálatban értékelt alcsoporthoz milyen mértékben felelnek meg a hazai körülmények között meghatározott betegkörnek.

A kérelmező által bemutatott, nem publikált hálózatos metaanalízis a CyBorD terápiára esetén csak az ITT populációra vonatkozóan tartalmaz információt. A tanulmány további limitációi:

- a bevont vizsgálatok betegpopulációi az alapvető jellemzők tekintetében eltértek (pl.: ISS stage, ECOG státusz)

- a korábbi terápiás vonalak számának arányát tekintve eltérés mutatkozott az egyes populációk között (pl.: egy korábbi terápiában részesült betegek aránya)
- PFS definíciók különböztek a bevont vizsgálatok között
- az elemzés időpontjában az OS adatok éretlenek voltak a bevont vizsgálatok többségében (kivétel: CyBorD vs. Vd)

A Kérelmező által bemutatott hálózatos metaanalízis további limitációja, hogy az elemzésbe bevont, CyBorD terápiára vonatkozó klinikai vizsgálatba (Kropff et al, 2017) olyan betegeket válogattak be, akik 1-3 korábbi kezelésben részesültek, ugyanakkor az eredmények értékelése során nem végeztek olyan alcsoportelemzést, melyben figyelembe vették volna a korábbi terápiás vonalak számát. További bizonytalanság, hogy a vizsgálatba történő bekerülésnek nem volt felétele a korábbi lenalidomid kezelés, erre vonatkozóan szintén nem született alcsoportelemzés. Figyelembe véve ezen limitációkat, a jelen kérelem szempontjából releváns indikációban a bemutatott hálózatos metaanalízis eredményei korlátozottan felhasználhatók.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a korábban lenalidomid kezelésben részesült myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésében alkalmazandó pomalidomid-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta bortezomib+dexametazon terápiával kiegészítve, a ciklofoszfamid+bortezomib+dexametazon (CyBord) kombinációs terápiával szemben. Az elemzés időtávja alapesetben 25 év, az elemzésben bemutatott populáció kiinduló életkora 66 év.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A választott elemzéstípus megalapozottnak tekinthető.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező a PVd és a CyBorD karokra vonatkozó hatásossági adatokat egy nem publikált hálózati metaanalízis alapján határozta meg.

A Kérelmező által felhasznált hasznossági súlyok szintén az OPTIMISSM vizsgálatból származnak, melyben EQ-5D-3L kérdőív segítségével került rögzítésre a betegek életminősége.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, a monitoring költségeket, a terminális ellátás költségét, valamint a mellékhatások költségét.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező az eredményeket mind az AUC, mind pedig a Markov-féle megközelítésben is bemutatta, továbbá az eredményeket a LEN-exposed és LEN-refractory alcsoportokban is ismertette.

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredménye alapján megállapítható, hogy a pomalidomid-terápia bortezomib+dexametazon-terápiával kiegészítve valamennyi esetben magasabb költség mellett generál többlet minőségi életévet a komparátor terápiákhoz képest.

A bortezomib+dexametazon-terápia esetében a Kérelmező által számított ICER érték meghaladja a 13,1 millió Ft/QALY értéket, azaz a jelenleg hatályos hazai egészség-gazdaságtani irányelv alapján az kérelmezett terápia költség-hatékonysága nem bizonyított a CyBorD kombinációs terápiához viszonyítva.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált hálózatos metaanalízis alapján határozta meg.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1.Becsült betegszám

A Kérelmező által korábbi TÉF adatokra hivatkozva a maximális elérhető betegszámot 350-450 betegre becsülte melyből az Imnovid piaci részesedését 30 – 50 – 50 főre becsülte a befogadást követő 3 évben (a CyBorD + Dvd betegszámát 10-10-10-re).

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A pomalidomid esetén a 21 napos ciklus nettó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A klinikai vizsgálat alapján a kombinációs terápia medián PFS értéke 11,2 hónap, ami 16 teljes ciklust és 5 napot jelent. A kérelmezett készítmény teljes költsége így XXX Ft. A teljes PVd terápia összköltsége XXX Ft.

Klinikai szakértő vélemények alapján 6 hónapig adható a betegek számára, amely 28 napos ciklusokat tekintve 6 teljes ciklust és 15 napot jelent.. Ebben az esetben a ciklofoszfamid terápiás költsége XXX Ft a bortezomib terápiás költsége XXX Ft , míg a dexametazon költsége XXX Ft. A teljes CyBorDex terápia összköltsége XXX Ft.

A teljes DVd terápia összköltsége XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX Ft között alakul a befogadást követő 3 évben, ebből a nettó kasszahatás várhatóan XXX, XXX és XXX Ft.

7. Nemzetközi kitekintés

A kanadai technológia-értékelő iroda pozitív javaslatot fogalmazott meg a relabáló/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek másod- vagy többedvonalban történő kezelésére pomalidomid+bortezomib+dexametazon kombinációval, amennyiben a beteg előzetesen



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu;

teiadmin@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

lenalidomid-tartalmú terápiában részesült és a költséghatékonyság teljesül. A skót technológia-értékelő iroda nem támogatja a készítmény alkalmazását, mivel nem érkezett beadvány. A NICE nem tud ajánlást megfogalmazni a hiányzó elemzés következtében. Az IQWiG iroda a kisebb mértékű terápiás előnyre utaló eredményeket mutatott be a pivotális vizsgálat időközi elemzése alapján.

8. Konklúzió

A készítmény hatásosságának és biztonságosságának teljeskörű megítéléséhez nem áll rendelkezésre elegendő adat. A kombináció hatásosságát és biztonságosságát értékelő klinikai vizsgálatban résztvevők követése folyamatban van. A vizsgálat időközi eredményei alapján feltételezhető, hogy a pomalidomid hozzáadása a bortezomib+dexametazon kezeléshez terápiás előnyt jelent, de az éretlen teljes túlélés adatok következtében ennek mértéke még nem megítélhető. A CyBorD és PVd terápiák relatív hatásosságára vonatkozóan egy nem publikált hálózatos metaanalízisből származó eredmények állnak rendelkezésre, melynek eredményei korlátozottan használhatók fel a kérelmezett indikációban. A készítmény hazai körülmények között nem tekinthető költséghatékonnak.