

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Darzalex 1800 mg oldatos injekció, 1x** 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 miniszeri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll szerint.”

A készítmény hatóanyaga, az L01XC24 ATC-kódú daratumumab, mely jelenleg támogatott tételes támogatási kategóriában.

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

- *„lenalidomiddal és dexametazonnal vagy bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinálva olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegeknek, 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.”*

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
újonnan diagnosztizált, MM-ben szenvedő betegek, akik nem voltak alkalmasak magas dózisú kemoterápiára, őssejt-	daratumumab bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal	bortezomib melfalánnal és prednizonnal kombinációban	progressziómentes túlélés (PFS), teljes túlélés (OS), a kezelés

transzplantációval együtt, egyéb korállapotok vagy 65 éves vagy annál idősebb kor következtében	daratumumab lenalidomiddal és dexametazonnal	az elsődleges komparátor	abbahagyásáig eltelt idő (TTTD)
---	--	-----------------------------	------------------------------------

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva:

- daratumumab+bortezomib+melfalán+prednizolon (D-VMP)
- daratumumab+lenalidomid+dexametazon (DRd)
- bortezomib+lenalidomid+dexametazon (VRd)
- bortezomib+melfalán+prednizolon (VMP)
- lenalidomid+dexametazon (Rd)
- bortezomib+ciklofoszfamid+dexametazon (VCD)
- ixazomib+lenalidomid+dexametazon (IxaRd)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban (a transzplantációra alkalmatlan betegek esetében) jelenleg talidomid+melfalán+prednizolon és a bortezomib+melfalán+prednizolon kombinációk választása preferált, klinikai neuropathia fennállása esetén bendamustin adható.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében mindkét rezsím (D-VMP; DRd) esetében a bortezomib+melfalán+prednizolon kombináció a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív. A beteg állapotában progressziót lassító hatással rendelkezik a terápia.

Daratumumab+bortezomib+melfalán+prednizolon

A daratumumab+bortezomib+melfalán+prednizolon (D-VMP) kombináció hatásosságát és biztonságosságát az ALCYONE nyílt elrendezésű, randomizált, aktív-kontrollos (VMP), fázis III vizsgálatban értékelték transzplantációra nem alkalmas, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. Összesen 706 beteget randomizáltak: 350-et a D-VMP-karra, és 356-ot a VMP-karra. Elsődleges hatásossági végpontként a progressziómentes túlélést értékelték. A legfrissebb adatzáráskor (2019-06-24) a mPFS 36,4 hónap volt a D-VMP-karon, és 19,3 hónap volt a VMP-karon (HR = 0,42; 95%-os CI: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$).

Másodlagos végpontokon elért eredmények:

- teljes válaszadási arány (sCR+CR+VGPR+PR) DVMP: 90,9% vs. 73,9%, $p < 0,0001$
- szigorú teljes remisszió (sCR) DVMP: 18,0% vs. 7,0%
- teljes remisszió (CR) DVMP: 24,6% vs. 17,4%
- nagyon jó részleges remisszió (VGPR) DVMP: 28,6% vs. 25,3%
- részleges remisszió (PR) DVMP: 19,7% vs. 24,2%

A legfrissebb adatzárás időpontjában a DVMP kezelési karon 83 (24%), a kontroll karon 126 (35%) haláleset következett be, a teljes túlélés adat éretlen.

A vizsgálat során nem várt biztonságossági aggály nem merült fel.

Daratumumab+lenalidomid+dexametazon

Lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált kezelés hatásosságát és biztonságosságát újonnan diagnosztizált, transzplantációra nem alkalmas betegek esetében a nyílt elrendezésű, randomizált, aktív-kontrollos (Rd), fázis III MAIA vizsgálatban értékelték. Összesen 737 beteget randomizáltak. 368-et a DRd-karra, és 369-et az Rd-karra. Elsődleges hatásossági végpontként a progressziómentes túlélést értékelték. A legfrissebb adatzáráskor a DRd karon a mPFS-t nem érték el, az Rd karon 33,8 hónap volt (HR: 0,56; 95% CI: 0,44; 0,71; $p < 0,0001$). Másodlagos végpontokon elért eredmények:

- teljes válaszadási arány (sCR+CR+VGPR+PR) DRd: 92,9% vs. 81,3% ($p < 0,0001$)
- szigorú teljes remisszió (sCR) DRd: 30,4% vs. 12,5%
- teljes remisszió (CR) DRd: 17,1% vs. 12,5%
- nagyon jó részleges remisszió (VGPR): DRd 31,8% vs. 28,2%
- részleges remisszió (PR) DRd: 13,6% vs. 28,2%

A vizsgálat során nem várt biztonságossági aggály nem merült fel.

A szubkután készítmény engedélyezése két pivotális vizsgálat eredményei alapján történt. A COLUMBA fázis III és a PLEIADES fázis II eredményei alapján a subcutan és az intravénás forma non-inferioritását sikeresen igazolták, ennél fogva a két készítmény azonos hatásossága és biztonságossága megalapozottnak tekinthető.

4.2. Relatív hatásosság

A daratumumab+bortezomib+melfalán+prednizolon pivotális vizsgálat során a daratumumab hozzáadása a VMP kombinációhoz a progresszió és a halálozás kockázatának csökkenésével járt.

Ugyanakkor a daratumumab+lenalidomid+dexametazon kombináció esetében a komparátorral szemben végzett direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező által hivatkozott NMA nem került benyújtásra.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A myeloma multiplex kezeléséről szóló, 2021-ben megjelent ESMO irányelv az újonnan diagnosztizált, transzplantációra nem alkalmas betegek esetében a daratumumab+lenalidomid+ dexametazon és a daratumumab +bortezomib+ melfalán+ prednizon kombinációkat magas szintű evidencia alapján erős ajánlással (I,A) javasolja.

A myeloma multiplex kezeléséről szóló, 2021-ben megjelent NCCN irányelv (Version 7.2021) az újonnan diagnosztizált, transzplantációra nem alkalmas betegek esetében preferált kezelésként javasolja többek között a daratumumab+lenalidomid+dexametazon (Cat. 1) kombinációt, és az egyéb terápiás kezelések között említi a daratumumab+bortezomib+melfalán+prednizon (Cat 2A) kombinációt.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Daratumumab tartalmú készítmények publikus árai

Készítmény	Kiszárlás ár (modellben alkalmazott)	Termelői ár	Nettó Nagykereskedelmi ár	Bruttó Nagykereskedelmi ár	Ft/mg
Darzalex 20 mg/ml, 20 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Darzalex 20 mg/ml, 5 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Darzalex 1800 mg old. inj.	-	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Kérelmező számítása szerint D-VMP kombináció esetén alkalmazott daratumumab terápiás költség bruttó nagykereskedelmi áron számolva XXX Ft, míg D-Rd esetében XXX Ft. A Kérelmező számításaiban D-VMP terápia esetén 32 hónap költségéből határozta meg az átlagos éves kezelési költséget, míg D-Rd esetben 50 hónap alkalmazását feltételezte. A bemutatott költség a daratumumab felhasználásával számol kizárólag.

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a D-VMP terápia alapesetben VMP kombinációs terápiához hasonlított, valamint D-Rd kombináció szintén VMP kombinációval kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 7 napos ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

Az egészség-gazdaságtani modell típusát tekintve particionált túlélés modell, amely három egészségi állapotot különböztet meg.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az egészség-gazdaságtani modell a D-VMP vs. VMP összehasonlítás során a progressziómentes időszak és teljes túlélés meghatározásához szükséges bemeneti adatokat az ALCYONE klinikai vizsgálatból származtatja. Az egészség-gazdaságtani modellben a vizsgálati karok modellezése egymástól függetlenül zajlik, azok nincsenek relatív kockázati mutatókkal összekötve.

A D-Rd kombináció VMP kombinációhoz történő viszonyítás során a particionált túlélési görbék meghatározása során figyelembe veszik a MAIA vizsgálat eredményeit, amelyben D-Rd és Rd kombinációk direkt összehasonlítása történt meg, illetve felhasználják Facon hálózatos metaanalízisét, így lehetőség nyílik D-Rd kombináció VMP kombináció Rd kombináción keresztüli indirekt összevetésére a relatív kockázati mutatók segítségével.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a hálózatos metaanalízis részletes dokumentációja nem áll rendelkezésre, ezért az elemzés módszertana és az eredmények részletes vizsgálata nem megoldható.

A terápia felhasználás D-Rd kombináció esetében egyedi görbe alapján kerül meghatározásra a MAIA vizsgálatban tapasztaltak alapján, míg VMP felhasználás az ALCYONE vizsgálatban tapasztalt klinikai vizsgálat medián időtartam alapján kerül elszámolásra.

A Kérelmező a modell költség elemeit a hazai környezetre adaptálta.

A front-line kezelés utáni másod- és harmadvonalban alkalmazott követő terápiák az egyes kezelési karokon eltérnek. Az alkalmazási mintázatot a Kérelmező hazai valós életbeli eredmények alapján adaptálta.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a D-VMP terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,75 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a VMP komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon, így a D-VMP terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa.

A D-VMP 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 D-Rd terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,17 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a VMP komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon, így a D-Rd terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslése szakértői konklúzióra, hazai és nemzetközi irodalmi adatokra, valamint a tételes adatbázis betegszám-adataira támaszkodik. D-VMP terápia esetén évi 120 betegre, míg D-Rd terápia esetén évi 12 betegre, majd 2024 után évi 120 betegre becsüli a Kérelmező a terápiába bevonható betegek számát.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező költségvetési hatás becslés kalkulációja alapján D-VMP kombinációs terápia alkalmazásával és 12 beteg egyenletes bevonása esetén az első évben XXX Ft, a második évben XXX Ft, a harmadik évben XXX Ft kezelési költség keletkezik (daratumumab felhasználása).

A Technológia-értékelő Főosztály elvégezte a Kérelmező számításai alapján az egy főre jutó átlagos kezelési költség becslését, ami az első évben XXX forintnak, a második évben XXX forintnak és a harmadik évben XXX forintnak adódott.

A Kérelmező a költséghatás becslés kalkulációja alapján D-Rd kombinációs terápia alkalmazásával és 12 beteg egyenletes bevonása esetén az első évben XXX Ft, a második évben XXX Ft, a harmadik évben XXX Ft kezelési költség keletkezik (daratumumab felhasználás).

A Technológia-értékelő Főosztály elvégezte a Kérelmező számításai alapján az egy főre jutó átlagos kezelési költség becslését, ami az első évben XXX forintnak, a második évben XXX forintnak és a harmadik évben XXX forintnak adódott.

3. táblázat: Daratumumab alkalmazása során előálló átlagos évi kezelési költségek

Terápia	1. év felhasználás	2. év felhasználás	3. év felhasználás
D-VMP terápia (daratumumab felhasználás)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
D-Rd terápia (daratumumab felhasználás)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező **D-VMP kombináció alkalmazása során** daratumumab felhasználása mellett becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-3 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint a kasszahatás-elemzésben bemutatott 3 évre bruttó nagykereskedelmi áron számolva **összesen XXX Ft bruttó költségvetési hatás** várható.

A Kérelmező **D-Rd kombináció alkalmazása során** daratumumab felhasználása mellett becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-3 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint a kasszahatás-elemzésben bemutatott 3 évre bruttó nagykereskedelmi áron számolva **összesen XXX Ft bruttó költségvetési hatás** várható.

A Kérelmező a terápia befogadását követő piaci átrendeződés következtében előálló nettó költségvetési hatást nem mutatta be.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

- a lenalidomid hatóanyag elsővonalas alkalmazása jelenleg a transzplantációt követő fenntartó kezelésre korlátozódik
- a DRd rezsím pivotális vizsgálatában a kontroll karon Rd kezelésben részesültek a betegek, VMP-vel indirekt összevetés készült, hálózatos metaanalízis formájában, amely teljes egészében nem lett csatolva a beadványhoz. A Főosztály a hálózatos metaanalízisnek publikált vagy egyéb módon elérhető formáját nem tudta azonosítani. Az NMA részletes ismertetése nélkül a modellben a DRd esetén alkalmazott adatok egy részének ellenőrzése nem lehetséges.
- a MAIA vizsgálatban a DRd karon a progressziómentes és teljes túlélés adatok a legfrissebb adatzárás időpontjában éretlenek.
- az ALCYONE vizsgálatban a DVMP karon a teljes túlélés a legfrissebb adatzárás időpontjában éretlen.
- DVMP rezsím esetében a VMP része a kombinációnak max. 9 ciklusig alkalmazható, a vizsgálati karon a 9. ciklust követően daratumumab monoterápia 4 hetente történő adagolását a progresszióig folytatták. A legfrissebb adatzárás (2019-06-24) eredményei alapján a vizsgálati karon a 9 ciklust követően 146 (42%) beteg folytatta monoterápiával a kezelést. Az adott rezsím esetében a 42 napos ciklushossz alapján a daratumumab monoterápia alkalmazására az 54. hetet követően kerülhetett sor. A karon a kezelés

medián időtartamát (2017-07-12-i adatzáráskor 63,9 hét) figyelembe véve, a betegek fele legalább 2 dózis daratumumab monoterápiában részesült.

- követő terápiás lehetőségek és azok hatásossági eredményeivel kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre
- a kezelésbe vonható betegek száma szakvélemények alapján határozható meg, jelenleg, az adatkérésben is alkalmazható diagnosztikai kritériumokat nem tartalmaznak az irányelvek arra vonatkozóan, hogy mely betegek alkalmasak a transzplantációra

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A D-VMP vs. VMP összehasonlítás hasznossági adatai az ALCYONE vizsgálatból származnak. A vizsgálatban a D-VMP karon a teljes túlélés a legfrissebb adatzárás időpontjáig éretlenek. Az egészség-gazdaságtani modell a D-VMP kombináció alapesetbeli teljes túlélés extrapolációja a 17. évtől magasabb túlélési valószínűséget becsül, mint ami az általános mortalitásból következik. Abban az esetben, ha felhasználjuk az EMEA NMA által javasolt hazard arányt, amely D-VMP kar teljes túlélést VMP terápián keresztül modellezi (HR: 0,6), akkor az alapeseti ICER érték jelentősen megnövekszik (XXX Ft/QALY). A D-VMP vs. VMP összehasonlítás során alapesetben megállapított ICER érték megbízhatósága kérdéses.

A D-Rd vs. VMP összehasonlítás során D-Rd túlélés görbéje a MAIA vizsgálat eredményei alapján lett kialakítva. A megnevezett vizsgálatban mind PFS, mind OS tekintetében az adatok éretlenek. Az egészség-gazdaságtani modell D-Rd teljes túlélés hosszútávú becslése a 12. évtől meghaladja az általános mortalitás értékeit. A Technológia-értékelő Főosztály nem tartja kizárhatónak, hogy D-Rd teljes túléléssel kapcsolatos várakozásai túlbecsültek. A VMP terápia eredményei eltérnek a direkt összehasonlításban kialakított eredményektől. A vizsgált időhorizont 5. évében +10% beteg tartózkodik progressziómentes egészség állapotban. Abban az esetben, ha a modellezés során OS becslésére Markov megközelítést alkalmazunk, az ICER értéke jelentősen megnő (XXX Ft/QALY).

A **Technológia-értékelő Főosztály** nem tudja kizárni annak lehetőségét, hogy az alapesetben bemutatott inkrementális költséghatékonysági ráta nagyfokú bizonytalanságot tartalmaz.

A rövidebb időhorizont megválasztása jelentősen megnöveli az ICER értéket.

Az egészség-gazdaságtani elemzés során felhasznált front-line terápiák hatóanyagainak tényleges ára jelentősen eltérhet a publikusan elérhető áraktól, amelyek módosíthatják az alapeseti ICER értéket.

Nagyfokú bizonytalanság lehetséges a követő terápiák alkalmazás eloszlásában és hosszában, amely hatással lehet az alapeseti ICER értékekre.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CADTH iroda a DVMP és a DRd kombinációk elsővonalas alkalmazását feltételesen támogatja (a költséghatékonyság elfogadható szinten, hozzáférhetőség javul, kedvező kasszahatás). A NICE és az SMC nem támogatja az adott indikációban, mivel nem

érkezett beadvány az irodákhoz. Az ICER-REVIEW és az NCPE esetében nincs értékelés, az IQWiG a DRd esetében minimális hozzáadott értéket valószínűsít Rd-hez képest. A francia HAS a DVMP esetében a VMP-vel szembeni mérsékelt klinikai hozzáadott érték (ASMR: III), a DRd esetében a Rd-vel szembeni minimális hozzáadott érték (ASMR: IV) alapján pozitív javaslatot tett.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható a pivotális vizsgálatokban alkalmazott kontroll kezelésekkel szemben (DVMP esetében VMP-vel, DRd esetében Rd-vel szemben), ugyanakkor ennek mértéke az éretlen teljes túlélés adatok miatt bizonytalan. A subcutan és az intravénás adagolású daratumumab non-inferioritását igazolták, az IV formuláció SC-nal történő helyettesítése nem befolyásolja a daratumumab és a kombinációs terápia hatásosságát. Továbbá klinikai előnyökkel jár, miszerint csökkenti az infúzióhoz köthető reakciók előfordulási gyakoriságát, valamint a jelentősen rövidebb gyógyszerbeadási időtartamot tesz lehetővé.

A benyújtott elemzés alapján a D-VMP terápia VMP komparátorral szembeni költséghatékonysága nem igazolt és további modellezéssel kapcsolatos bizonytalanságok nehezítik az alapeseti költséghatékonysági ráta értékének döntés-előkészítő célzatú felhasználását.