

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x5 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 miniszeri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll szerint.”

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

A **Darzalex 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x5 ml** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- „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-inhibitor 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 myeloma multiplexben szenvedő betegek, akik	D-VTD (daratumumab+ bortezomib+ talidomid+ dexametazon)	VTD (bortezomib+ talidomid+ dexametazon)	teljes túlélés (OS), progressziómentes túlélés (PFS), kezelés időtartama

alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra			
---	--	--	--

Forrás: TêF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az újonnan diagnosztizált myeloma multiplex elsővonalas kezelésének első lépése az autológ őssejt-transzplantációra való alkalmasság felmérése. Transzplantációra alkalmas betegek számára a VRd (bortezomib+lenalidomid+dexametazon) és D-VTd (daratumumab+bortezomib+talidomid+dexametazon) kombinációk preferáltak indukciós kezelés elvégzésére. Amennyiben ezek nem érhetőek el, abban az esetben a VTd (bortezomib+talidomid+dexametazon) vagy VCd (bortezomib+ciklofoszfamid+dexametazon) kombinációk lehetnek alternatívák. Az indukciós terápia után melfalán kezelés javasolt, melyet az autológ őssejt-transzplantáció követ. Fenntartó kezelésre lenalidomid terápiát írnak elő az irányelvek.

Ki kell emelni, hogy a VRd kombináció jelenleg nem rendelkezi EMA engedéllyel.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban Magyarországon tételes támogatás keretében (9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. melléklet 7/a. pont) az alábbi készítmények érhetőek el: bortezomib, talidomid, lenalidomid, daratumumab, karfilzomib, ixazomib. A jelenleg érvényes finanszírozási eljárásrend alapján az újonnan felfedezett myeloma multiplex elsővonalas kezelése során az első lépés az őssejt-transzplantációra való alkalmasság megállapítása. Transzplantációra alkalmas betegek esetén indukciós terápia alkalmazása szükséges, mely bortezomib bázisú, IMiD bázisú vagy konvencionális kemoterápia lehet. Az eljárásrend alapján transzplantációra jelölt betegek esetében 1. szintű evidencia alapján bortezomib tartalmú kombinációk választása preferált (+dexametazon; +doxorubicin+dexametazon; +talidomid+dexametazon).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költséghasznossági elemzésében a VTd (bortezomib + talidomid + dexametazon) kezelést tekintette elsődleges komparátornak, továbbá kiegészítő elemzés keretében bemutatta a VCd (bortezomib+ciklofoszfamid+dexametazon), Vd (bortezomib+dexametazon) és VRd (bortezomib+lenalidomid+dexametazon) kezelésekkkel szemben született eredményeket is.

A komparátorválasztás részben tekinthető megfelelőnek, mivel a jelenleg érvényes finanszírozási eljárásrend megnevezi a VTd hármas kombinációt, mint indukciós kezelésre alkalmazható terápiát, ugyanakkor a Technológia-értékelő Főosztály adatkérésére vonatkozó

eredmények hiánya miatt a hazai körülmények között rutinszerűen alkalmazott konszolidációs terápiák összetétele nem meghatározható.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív.

A D-VTd kezelés hatásosságát és biztonságosságát egy két részes, fázis 3, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték (CASSIOPEIA).

A kérelmezett bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd) kezelésben részesült betegcsoportban kiegészítő (add-on) kezelésként jelenik meg a daratumumab. A klinikai vizsgálatba 1085 fő, olyan újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő beteget válogattak be, akik alkalmasak voltak az autológ őssejt-transzplantációra. A vizsgálat első részében a betegek indukciós és a transzplantációt követő konszolidációs kezelésben részesültek. Aki részleges, vagy ennél jobb választ ért el 100 nap alatt (betegek 75%-a), részt vesz a 2. randomizációban, ez a kísérlet második része, ami jelenleg még folyamatban van.

Az elsődleges hatásossági végpont a szigorú teljes válaszadó betegek aránya volt.

	VTd (n=542)		D-VTd (n=543)		p
	Eset	%	Eset	%	
Szigorú CR	110	20	157	29	0.001
CR vagy ennél jobb eredmény	141	26	211	39	<0.0001
VGPR vagy ennél jobb eredmény	423	78	453	83	0.024
MRD negatív állapot	236	44	346	64	<0.0001

CR-complete response, VGPR-very good partial response, MRD-minimal residual disease

A medián PFS értékeléséhez szükséges esetszámot az első randomizáció után egyik csoport sem érte el (HR: 0.47, 95% CI 0.33–0.67, $p < 0.0001$).

A teljes túlélésre vonatkozó medián eredmények még nem állnak rendelkezésre (HR: 0.52; 95% CI: 0.36-0.76; $p = 0.0006$).

A terápia medián időtartama 8,9 (95% CI 7,0 – 12,0) hónap volt a daratumumab és 8,7 (95% CI 6,4 – 11,5) hónap a komparátor karon.

A leggyakoribb 3-as vagy 4-es fokozatú nemkívánatos események a neutropenia (28% vs. 15%), lymphopenia (17% vs. 10%) és a stomatitis (13% vs. 16%) voltak.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelemben elsődleges komparátornak jelölt VTd hármas kombinációval szemben a relatív hatásosságra vonatkozó adatok az előző fejezetben ismertetett CASSIOPEIA vizsgálatból származnak.

A további, kiegészítő elemzés keretében vizsgált VCd, Vd és VRd terápiák esetén egy szisztematikus irodalmi áttekintésen (SLR) alapuló matching-adjusted indirekt összehasonlítást (MAIC - Matching-Adjusted Indirect Comparison) végeztek. Az egészség-gazdaságtani elemzés részeként bemutatták az OS és a PFS adatok HR értékét a D-VTd és a VTd vonatkozásában, összehasonlítva a többi komparátorral, ugyanakkor az SLR és MAIC módszertanát és részletes eredményeit nem ismertették, illetve a vonatkozó források nem kerültek benyújtásra a kérelem részeként.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO új terápiás standardként javasolja a D-VTd kombinációt elsővonalban a transzplantációra alkalmas betegek indukciós kezelésére (pre-ASCT terápia). Az ajánlás szintje: I/A.

Az NCCN bizonyos körülmények között alkalmazható terápiás alternatívaként javasolja a D-VTd kombinációt a releváns indikációban. A preferált kombinációk a következő bortezomib alapú tripletek: VRd és VCd.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatásai kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (D-VTd) terápiát veti össze a Kérelmező a bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd) terápiával. Ezen kívül a bemutatott modellben van lehetőség további komparátorkét megvizsgálni a bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCd), a Bortezomib, dexamethasone (Vd) és a bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (VRd) terápiákat is. Azonban a Kérelmező a magyar finanszírozási protokoll alapján a VTd terápiát találta elsődleges komparátornak, így a benyújtott elemzésében ezekre nem tér ki részletesen, csupán megemlíti, hogy ezek is lehetségesek.

A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 30 éves időtávval számol, melyet, figyelembe véve, hogy a myeloma multiplex esetében 10 év után a betegek kevesebb, mint 10% van életben, a Kérelmező élethossziglaninak tekint.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, CASSIOPEIA vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a D-VTd terápiát, a VTd terápiával összevető CASSIOPEIA vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből és szakértői becslésekből 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 a D-VTd terapia esetében többlet-egészségnyereséget (2,09 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a VTd komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon, így a D-VTd terapia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A D-VTd terapia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes betegség állapotában eltöltött idő, a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a fenntartó gyógyszeres kezelés költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a D-VTd terapia esetében az 1., 2., és 3. év végére következetesen 160 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Darzalex kezelésenkénti nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely összeg tartalmazza a D-VTd terápiához tartozó további gyógyszerek költségeit is és mely a Darzalex első vonalbeli adagolásának a végére XXX forintra csökken. A CASSIOPEIA vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a fenntartó gyógyszeres kezelés várható költsége a kezelési vonaltól függően XXX-XXX Ft ciklusonként mind a kérelmezett, mind a komparátor termék esetében.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a D-VTd terapia összegzett költségvetési hatása XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A Kérelmező által feltételezett a finanszírozó által elvárt árcsökkenést figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények kizárólag a VTd hármas kombinációval szemben állnak rendelkezésre, az elemzésben vizsgált egyéb komparátorok esetén a relatív hatásosságra vonatkozó eredmények egy nem publikált indirekt összevetésből származnak.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben hivatkozott SLR és MAIC módszertanát és részletes eredményeit nem ismertették, illetve a vonatkozó források nem kerültek benyújtásra a kérelem részeként.

A jelenleg rendelkezésre álló vizsgálati eredmények alapján a D-VTd kombinációt a nemzetközi irányelvek az újonnan diagnosztizált myeloma multiplex indukciós kezelésére javasolják, konszolidációs kezelésként nem említik a D-VTd és VTd kombinációkat. A fenntartó terápia esetén nincs információ a hatásosságra vonatkozóan, a klinikai vizsgálat jelenleg még folyamatban van. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérrelmező úgy kalkulált, hogy a D-VTd kombinációval indukciós és konszolidációs kezelést végeznek, ami megfelel a CASSIOPEIA klinikai vizsgálatban alkalmazott terápiás elrendezésnek. Befogadás esetén a finanszírozási eljárásrendben szükséges részletesen meghatározni ezen információknak megfelelően a terápia első vonalban történő alkalmazhatóságának részletes felételeit.

A CASSIOPEIA vizsgálatba 65 éves korig válogattak be résztvevőket, ebből kifolyólag kérdéses, hogy a terápia hatásossága hogyan alakul az ennél idősebb betegek esetén.

Az OS és PFS adatok jelenleg még éretlenek.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott elemzés legfontosabb limitációja az időtávval kapcsolatos. Az alapesetben nézett 30 év esetén a VCd terápia kivételével mindegyik komparátorral szemben költséghatékony a készítmény, azonban 25 évnél a Vd terápia ellen is elveszti a költséghatékonyt, míg 20 évnél a fő komparátornak tartott VTd ICER értéke is nagyobb, mint a küszöbérték. Ezen kívül jelentős limitációja az elemzésnek, hogy nem indokolja meg, hogy miért a választott eloszlásokkal becsüli a teljes és a progressziómentes-túlélést, amit súlyosbít, hogy modellből levonható konklúziót módosíthatja ennek a paraméternek a módosítása.

8. Nemzetközi kitekintés

NICE: Az iroda értékelése jelenleg folyamatban, előzetes eredményt eddig még nem közöltek.

SMC: Az iroda a ritka betegségek kezelésre használt terápiaként (orphan drug), rövidített értékelést követően javasolta a készítmény támogatását.

CADTH: Az iroda eddig még nem értékelte a készítményt a kérelem szempontjából releváns indikációban.

IQWiG: Az iroda nem azonosított klinikai előnyt az értékelésre benyújtott dokumentáció alapján. Indoklásukban kifejtették, hogy a CASSIOPEIA vizsgálat nem alkalmas a D-VTd kezelés megfelelő komparátor terápiával (Appropriate Comparator Therapy – ACT) szembeni hozzáadott értékének a meghatározására, mivel véleményük szerint a vizsgálat első szakaszában a komparátor karon alkalmazott kezelési rend nem reprezentálja a teljes elsővonalas terápiát. Ennek oka, hogy az újonnan diagnosztizált, ASCT-re alkalmas betegek számára az elsővonalas terápia az indukciós kezelést, magas dózisu kemoterápiát és ASCT-t, konszolidációt, majd fenntartó terápiát foglalja magában. Ezen kezelések nem választhatók szét és szükséges egy terápiás vonalként kezelni őket.

HAS: A VTd komparátorral szemben a hozzáadott klinikai érték csekély (minor; CAV IV), melynek oka az OS adatok éretlensége, az életminőségre vonatkozó eredmények hiánya, illetve a 3-4 fokozatú mellékhatások nagyobb aránya. Szükséges megjegyezni, hogy az iroda értékelésének kiadása óta publikálták az életminőségre vonatkozó adatokat.

9. Konklúzió

A pivotális klinikai vizsgálatban a D-VTd négyes kombináció a komparátor VTd kombinációval szemben szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az elsődleges végpont szigorú teljes válaszadás arányának tekintetében, ugyanakkor a progressziómentes és teljes túlélésre vonatkozó adatok jelenleg még éretlenek. Az autológ őssejt-transzplantációt követő fenntartó terápiára vonatkozó vizsgálat jelenleg folyamatban van. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a nemzetközi szakmai szervezetek autológ őssejt-transzplantáció előtt, indukciós terápiaként javasolják a D-VTd kombináció alkalmazását.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a D-VTd terápia jelentős többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott VTd kezeléshez képest. Az alapesetbeli elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 30 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték alatt van, ugyanakkor az eredményeket bizonytalanságok terheli. A kérelem támogató döntése esetén jelentős támogatáskiáramlás várható.