

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Ninlaro 2,3 mg kemény kapszula, 3x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri a következő meglévő tételes indikációs ponton:

7/a.

Aktív, előrehaladott myeloma multiplex kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll szerint.

A 7/a. pont szerint támogatott hatóanyagok: bortezomib, talidomid, lenalidomid, daratumumab, karfilzomib, ixazomib és pomalidomid

A készítmény hatóanyaga, az **L01XX50 (L01XG03) ATC-kódú ixazomib** jelenleg támogatott az előzetes legalább két kezelésben részesült myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére.

A Ninlaro alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„A NINLARO lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban olyan myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi terápiában részesültek.”

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére, akik egy korábbi terápiában részesültek	ixazomib+ lenalidomid+ dexametazon	lenalidomid+ dexametazon	PFS; OS; ToT; HRQoL

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 megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva:

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

- pomalidomid+bortezomib+dexametazon
- elotuzumab+lenalidomid+dexametazon
- daratumumab+karfilzomib+dexametazon
- selinexor+bortezomib+dexametazon
- venetoclax+bortezomib+dexametazon

Az ESMO 2021-ben megjelent irányelvében az ixazomib+lenalidomid+dexametazon kombinációt magasabb szintű (I) evidenciával erős ajánlással (A) javasolja, a legalább egy előzetes terápiában részesült MM-ben szenvedő betegek kezelésére, ugyanakkor az irányelv első vonalban, a transzplantációra nem alkalmas betegek esetében daratumumab+lenalidomid+dexametazon; bortezomib+melfalan+prednisone+/- daratumumab; lenalidomid+dexametazon+/- bortezomib terápiákat javasol IA ajánlással.

Az NCCN myeloma multiplex kezelésére vonatkozó legfrissebb (5.2022) irányelvében az előzetesen már kezelésben részesült betegek esetében az ixazomib+lenalidomid+dexametazon kombinációt magas szintű evidenciával (Category 1) a preferált kezelések közé sorolja.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hatályos finanszírozási eljárásrend alapján az MM első relapszusát követő kezelésre választható terápiák azon betegek esetében, akik még nem részesültek bortezomib vagy talidomid kezelésben a bortezomib vagy a talidomid a preferált terápia, továbbá dexametazon, ciszplatin, doxorubicin, ciszplatin, etopozid, pegilált doxorubicin, citarabin, lenalidomid.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező komparátorként a lenalidomid hatóanyag dexametazonnal kombinációban történő alkalmazását jelölte meg.

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 betegség progressziójának mérséklése érhető el a kezeléssel.

Az ixazomib hatóanyag hatásos és biztonságos a myeloma multiplex indikációban végzett klinikai vizsgálatok alapján. A hatóanyagot lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazva, fázis III klinikai vizsgálat során is értékelték. A vizsgálatban résztvevő myeloma multiplexben szenvedő betegek már legalább egy kezelésben részesültek.

PFS

- ITT vizsgálati kar: 20,6 hó vs. 14,7 hó (hazard ratio; HR: 0,74; 95% konfidencia intervallum; CI: 0,59; 0,94; P=0,01)

- másodvonal vizsgálati kar: 20,6 hó vs. 16,6 hó (HR: 0,882; 95% CI: 0,650; 1,197)
OS
- ITT: vizsgálati karon mOS 53,6 hónap vs. 51,6 hónap, HR: 0,939 (95%CI: 0,784; 1,125); P=0,495
- másodvonalban (IVRS-en jelölve) vizsgálati karon 54,3 hónap vs. 58,3 hónap HR: 1,016 (95% CI: 0,801; 1,287)

Az ixazomib kezelési sémával kezelt 418, illetve placebo kezelési sémával kezelt 417 betegnél leggyakrabban ($\geq 20\%$) jelentett mellékhatások a következők voltak: hasmenés (47% vs. 38%), thrombocytopaenia (41% vs. 24%), neutropenia (37% vs. 36%), székrekedés (31% vs. 24%), felső légúti fertőzés (28% vs. 24%), perifériás neuropathia (28% vs. 22%), hányinger (28% vs. 20%), hátfájás (25% vs. 21%), kiütés (25% vs. 15%), perifériás oedema (24% vs. 19%), hányás (23% vs. 12%), és bronchitis (20% vs. 15%). A betegek legalább 2%-ánál jelentett súlyos mellékhatások között szerepelt a hasmenés (3%), a thrombocytopaenia (2%) és a bronchitis (2%).

4.2. Relatív hatásosság

Az ixazomib+ lenalidomid +dexametazon kombináció másodvonalban történő alkalmazásának hatásosságának értékelésére a komparátorként megjelölt lenalidomid +dexametazon kombinációval szemben az előzetesen ismertett TOURMALINE-MM1 vizsgálat alcsoportelemzése megfelelő.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló modellben a korábban ismertett TOURMALIN-MM1 klinikai vizsgálat eredményeit foglalták össze.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápia alapesetben a lenalidomid+dexametazon kezeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 7 napos ciklusokban közel 21 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (66 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, TOURMALINE-MM1 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el alapesetben az ITT populációjára (legalább 1-3 korábbi kezelésben részesült betegek), illetve szcenárióelemzés keretében a korábbi kezelések számától függően a betegek különböző alcsoportjaira.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápiát a lenalidomid+dexametazon kombinációval összevető TOURMALINE-MM1 vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló 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 ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,24 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a lenalidomid+dexametazon komparátorral szemben az alapesetben bemutatott élethosszig tartó, közel 21 éves időtávon a legalább egy korábbi kezelésben részesült betegcsoportban. Ennek megfelelően az ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY). Ugyanakkor a Ninlaró készítmény árva gyógyszerként került törzskönyvezésre, emiatt a releváns küszöbérték 14 854 038 Ft/QALY, melyet az ICER szintén meghalad.

A kérelmezett indikációnak megfelelő betegcsoportban (egy korábbi kezelésben részesült betegek) az egészség-gazdaságtani modell az ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápia esetében alacsonyabb várható élettartamot (-0,026 LY), ugyanakkor többlet-egészségnyereséget (0,017 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a lenalidomid+dexametazon komparátorral szemben az alapesetben bemutatott élethosszig tartó, közel 21 éves időtávon. Az elemzés eredményei inkonzisztenciát mutatnak az egészségnyereséget tekintve (alacsonyabb várható élettartam mellett definíciószerűen nem

várható többlet-egészségnyereség). Az eredményekből kalkulált ICER érték (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns 14 854 038 Ft/QALY küszöbérték.

Az ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotban eltöltött idő; a várható többletköltségek forrása pedig döntően a Ninlaro gyógyszerakvizíciós költségei.

A kérelmezett, másodvonalas indikáció betegkörében, alapeseti beállítások mellett nincsen olyan ár, mely mellett a hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolható lenne élethosszig tartó időtávon.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a várható betegszámot epidemiológiai adatok és saját feltételezései mentén becsülte, így a teljes kezelt betegszám az ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápia esetében (másodvonalas indikációban rendre 10%, 15%, 20%, 30%-os várható piaci részesedés mellett) az 1., 2., 3., és 4. év végére 20, 30, 40 és 60 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Ninlaro listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Az ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápia TOURMALINE-MM1 vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján (20,6 hónap) számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft, a második évben XXX Ft. A komparátor lenalidomid+dexametazon esetén a terápiás költség (14,7 hónapos medián kezelési idő alapján) az első évben XXX Ft, a második évben XXX Ft. Az egyedi méltányossági kérelemre elérhető daratumumab+lenalidomid+dexametazon kombináció esetén 45 hónapos medián terápián töltött idővel az első évben XXX Ft, a második-harmadik évben XXX Ft, a negyedik évben XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az ixazomib+lenalidomid+dexametazon terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből az ixazomib gyógyszerköltsége XXX Ft). A lenalidomid+dexametazon és a daratumumab+lenalidomid+dexametazon terápiák (rendszerszintű finanszírozását feltételező) költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

A Kérelmező szenárióelemzés keretében a daratumumab+lenalidomid+dexametazon terápiával összehasonlítva is megbecsülte a költségvetési hatást. Mindkét terápia esetén rendszerszintű finanszírozás és 20,6 hónap kezelési idő mellett összesen XXX Ft megtakarítást, 40,3 hónap kezelési idő mellett XXX Ft megtakarítást, míg egyedi méltányossági kérelemre történő finanszírozás mellett 20,6 és 40,3 hónap kezelés esetén rendre XXX Ft megtakarítást számszerűsített.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A pivotális klinikai vizsgálat eredményei alapján az ixazomib+lenalidomid+dexametazon kombináció progresszió és halálozás kockázatát csökkentő hatása másodvonalban elmarad a harmad és negyed vonalon történő alkalmazáshoz képest, illetve szignifikáns mértékben nem különbözik a kontrollként választott lenalidomid+dexametazonhoz képest.

A másodvonalon belül egy olyan betegpopulációra történő szűkítéshez, amelynek szignifikáns előnye származik az IRd kombinációval történő kezelésből nem áll rendelkezésre megfelelő adatelemzés.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy az elemzés nem a kérelmezett indikáció betegkörére (másodvonalas betegek) készült, hanem a másod- és többedvonalas betegcsoportra. Tekintettel arra, hogy harmad- és negyedvonalban a készítmény már támogatott és a kérelmezett indikáció betegkörére (egy korábbi kezelésben részesült betegek), jelen kérelem szempontjából csak ez a betegcsoport releváns. Az egészség-gazdaságtani elemzésben állítható a vizsgált betegcsoport, így ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló limitáció, mely az elemzés konklúziójára nézve nem jelentős.

Az elemzés további limitációja, hogy 2016-ban az EMA a Ninlaro készítményt orphan gyógyszernek minősítette, ennek következtében a költséghatékonyságot is a ritka betegségek kezelésére szánt gyógyszerek küszöbértéke alapján szükséges megítélni, szemben a kérelemben meghatározott, nem ritka betegségek esetén alkalmazott küszöbértékkel. Az elemzés konklúziójára nézve az azonosított limitáció nincs hatással. Az elvégzett szenárióelemzések alapján a magasabb küszöbérték mellett sem igazolható a Ninlaro költséghatékonysága.

Az indikációban elérhető potenciális komparátor hatóanyag (lenalidomid), illetve a kérelmezett ixazomib esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek eredményeképp a PUPHA-ban szereplő publikus listaárral azonos árszint állt elő (ixazomib esetén a Ninlaro 4 mg hatáserősségével megegyező egységár). Ugyanakkor 2022.02.01-től elérhetőek a lenalidomid generikus készítményei a társadalombiztosítási támogatás keretében, mely árszint figyelembe vétele mellett sincsen olyan ár, mely mellett a hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolható lenne a másodvonalas indikációban.

Figyelembe véve a releváns betegcsoportot és költséghatékonysági küszöbértéket, közbeszerzési árak mellett nincsen olyan árszint, mely mellett hazai körülmények között igazolható lenne a készítmény költséghatékonysága.

A daratumumab hatóanyagú Darzalex gyógyszerkészítmények másodvonalas indikációra vonatkozó támogatási kérelmeinek elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van (AT011/50-52/2022). A támogatási kérelem részeként

elkészített elemzések közül a Kérelmező a költségvetési hatás vizsgálatokor a daratumumabot figyelembe vette, ugyanakkor az ixazomib daratumumabbal szembeni relatív hatásosságának és a költséghatékonyságának tekintetében az elvégzett elemzések nem informatívak.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE 2018-as értékelésének (a hármas kombináció alkalmazását a korábban 2 vagy 3 kezelést kapó felnőttek esetében javasolta, az ixazomib költséghatékonysága lenalidomid+dexametazon komparátorral szemben ebben a betegcsoportban teljesülhet a befogadási megállapodásban foglaltak szerint) felülvizsgálata folyik az új adatok keletkezésének és a lenalidomid-szabadalom lejártának következtében.

A skót SMC irodához nem érkezett beadvány, ezért nem támogatja a befogadást.

A CADTH a 2017-ben megfogalmazott értékelésében nem támogatja a befogadást, mivel a klinikai előny és a költséghatékonyság sem bizonyított a lenalidomid-dexametazon komparátorral szemben. A 2019-es újraértékelésben szintén nem támogatta a befogadást a klinikai hozzáadott értékkel kapcsolatos bizonytalanság miatt. A javaslat felülvizsgálata lehetséges az érett OS adatok birtokában.

A HAS pozitív javaslatot fogalmazott meg, a hatásosság igazolt, de nem tulajdonított hozzáadott értéket (ASMR V) lenalidomid+dexametazon kombinációval szemben.

A német IQWiG 2022. január 27-én kelt állásfoglalásában az ixazomib+lenalidomid+dexametazon klinikai többletelőnyének meglétét igazoltnak tekintette a lenalidomid+dexametazon kombinációval szemben, a legalább egy korábbi kezelésben részesült, felnőtt korú myeloma multiplexben szenvedő betegek körében, mivel a készítményt árva gyógyszerként engedélyezte az Európai Gyógyszerügynökség. Az IQWiG értékelése – tekintettel a készítmény orphan státusára - a betegszámok és a terápiás költségek bemutatására szorítkozott; a G-BA 2022. április 21-én kelt állásfoglalása alapján a többletelőny mértékét a lenalidomid+dexametazon kombinációval szemben nem meghatározhatóként jellemezte, tekintettel az annak meghatározhatóságához szükséges adatok hiányára.

Az ICER-REVIEW készített elemzést a RRMM kezelési lehetőségek összevetésére hatásosság, ár és ár-érték alapján történő összevetésben. Másodvonalban lenalidomid+dexametazon komparátorral szemben B+ ajánlást adott (legalább inkrementális, mérsékelt szintű evidencia a legalább kismértékű hozzáadott értékről).

Az NCPE, mivel az ixazomib nem bizonyult költséghatékonynak, nem javasolta a befogadást, de ártárgyalást követően 2018 decemberétől támogatták a készítményt.

9. Konklúzió

A pivotális vizsgálat eredményei alapján az ixazomib+lenalidomid+dexametazon kombináció alkalmazása hatásosan és biztonságosan javítja a progressziómentes túlélést a vizsgálat teljes populációjában, a különbség szignifikáns lenalidomid+dexametazon kombinációval szemben. Ugyanakkor a progressziómentes túlélésben másodvonalban nem szignifikáns a különbség. A halálozás kockázatának csökkentésében az előzetesen egy kezelésben részesült alcsoporthoz elmarad a hatásossága a lenalidomid+dexametazon kombinációéhoz képest, ez az eredmény statisztikailag szintén nem szignifikáns. Azon másodvonalas betegcsoport meghatározásához, akik esetében jelentős a hozzáadott értéke a kombinációnak a betegszintű adatok elemzése szükséges.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az ixazomib+lenalidomid+dexametazon alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a lenalidomid+dexametazon komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a lenalidomid+dexametazon komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján, másodvonalas indikációban hazai körülmények között nincsen olyan ár, mely mellett a költséghatékonyság igazolható. Az ixazomib társadalombiztosítási támogatásba vétele a rendszerszinten támogatott eljárásokhoz viszonyítva egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- a kérelmezett betegkör szűkebb, mint az elemzés populációja, az egészség-gazdaságtani elemzésben ugyanakkor részletes alcsoportelemzés nem került bemutatásra, kizárólag a releváns alcsoporthoz végső költséghatékonyági eredményei.