

Liečivo daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek

Hodnotenie zdravotníckej technológie

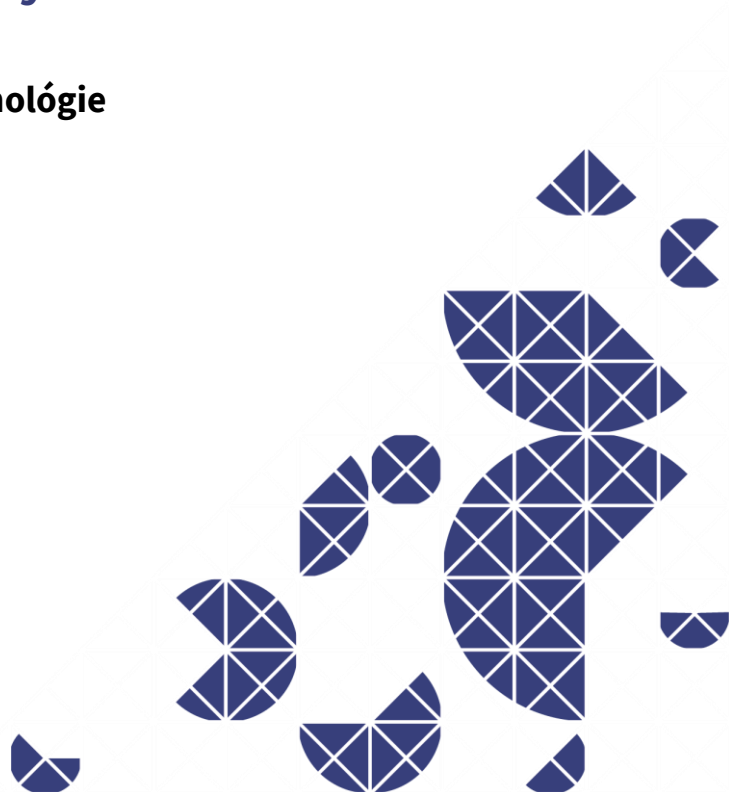
Číslo žiadosti:
23648

ATC skupina:
L01XC24 (L01FC01)

ŠÚKL kód:
4908D

Publikované dňa:
29.07.2022

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle
<http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 2A /2022

Obsah

Obsah	3
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	7
1. Predmet hodnotenia	8
1.1. Výskumné otázky	8
1.2. Inklúzne kritériá	8
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	12
2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie	12
3. Úvod	14
3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie	14
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	18
4. Hodnotenie klinického prínosu	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	22
4.2. Klinická účinnosť	23
4.3. Bezpečnosť	26
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	28
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	31
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	31
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	32
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	39
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	42
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	44
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	44
6.2. Základný scenár predložený DR	44
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	46
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	50
7.1. Etická analýza	51
7.2. Organizačné aspekty	51
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	52
7.4. Právne aspekty	52
8. Zdroje	55
9. Apendix	57
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	57
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	61
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	65
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	65
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	69

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)	8
Tabuľka 2: Odporúčaná liečba podľa EHA-ESMO postupov z roku 2021, pacienti vhodní na ASCT	17
Tabuľka 3: Odporúčaná liečba podľa UpToDate, pacienti vhodní na ASCT	17
Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby MM u pacientov vhodných ASCT na Slovensku	17
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	23
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie CASSIOPEIA v ukazovateli mortalita	25
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie CASSIOPEIA v ukazovateli morbidita	25
Tabuľka 8: Výsledok nepriameho porovnania DaraVTd a VCd v ukazovateli mortalita	26
Tabuľka 9: Výsledok nepriameho porovnania DaraVTd a VCd v ukazovateli morbidita	26
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	34
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	35
Tabuľka 12: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	36
Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR	39
Tabuľka 14: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	41
Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	42
Tabuľka 16: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	45
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	45
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	45
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	47
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia	47
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár dolnej hranice, rozpočítané na roky	48
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár dolnej hranice, rozpočítané na obdobia	49

Obrázky

Obrázok 1: Dizajn klinickej štúdie CASSIOPEIA.....	24
Obrázok 2: Dávkovanie v klinickej štúdii CASSIOPEIA.....	24
Obrázok 3: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii CASSIOPEIA	28
Obrázok 4: Prehľad parametrizácií v ramene DaraVTd v ukazovateli OS	34
Obrázok 5: Prehľad parametrizácií v ramene VTd v ukazovateli OS	34
Obrázok 6: Prehľad parametrizácií v ramene DaraVTd v ukazovateli PFS.....	35
Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene VTd v ukazovateli PFS	36
Obrázok 8: Tornádo graf DVTd vs. VTd pre ICUR	39

Použité skratky

AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AL	Light chain (amyloidosis) - Amyloidóza ľahkých reťazcov
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation - Autológna transplantácia kmeňových buniek
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianse informačné kritérium
C	Cyklofosamid
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
d	Dexametazón
D	Doxurubicín
Dara	Daratumumab
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EHA	The European Hematology Association - Európska hematologická asociácia
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra

EORTC-	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer –
QLQ-C30	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HEM	Hematológ
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IMWG	International Myeloma Working Group - Medzinárodná pracovná skupina pre myelóm
IPD	Individual patient data - Individuálne pacientske dáta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MM	Multiple myeloma - Mnohopočetný myelóm
MRD	Minimal residual disease - Minimálna reziduálna choroba
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PFS	Prežívanie do progresie
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
R	Lenalidomid
R/R	Relapsed/refractory - Recidivujúce/refraktérne
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
s.c.	Subkutánna forma
sCR	Stringent complete response - Dosiahnutie prísnej kompletnej odpovede
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SMM	Smoldering multiple myeloma - Tlejúci mnohopočetný myelóm
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
T	talidomid
TTP	Time to progression - Čas do progresie
V	Bortezomib
ZIN	Zorginstituut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Darzalex v indikácii liečba pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek, pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■■ zľave. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.. Zároveň, z dôvodu veľkej neistoty pri odhadovaní výšky dlhodobého prínosu odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) zľavu aspoň vo výške ■■■■, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■■ eur.

Odôvodnenie

- Mnohopočetný myelóm (MM) je v súčasnosti nekuratívne ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke a skracuje ich očakávané prežívanie. S progresiou ochorenia klesá pacientom miera pohyblivosti a vitality. Ochorenie má tiež často výrazný dopad na blízkyh pacienta, keďže vzniká potreba pomáhať so starostlivosťou o pacienta a jeho domácnosť. Aktuálne hradená liečba MM nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom, čo spôsobuje frustráciu u klinických odborníkov.
- Daratumumab v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (DaraVTd) preukázal v klinickom skúšaní klinicky relevantné prínosy oproti VTd, pričom pridanie daratumumabu nevedlo k zásadnému zvýšeniu toxicity. Pacienti užívajúci DaraVTd dosiahli lepšie výsledky mortality a morbidoty. Pri dĺžke sledovania 44,5 mesiaca bola miera 3-ročného celkového prežívania (z angl. overall survival, OS) v ramene DaraVTd ■■■■, a pri VTd ■■■■. Miera 3-ročného prežívania bez progresie (z angl. progression-free survival, PFS) bola u DaraVTd ■■■■ a u VTd ■■■■. Dáta o OS sú však ešte značne nezrelé a spojené s veľkou neistotou pri dlhodobom odhade prínosu. Nepriame porovnanie DaraVTd a VCd preukázalo zlepšenie OS a PFS pri DaraVTd, zlepšenie bolo väčšie ako voči VTd.
- **DaraVTd pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Držiteľ registrácie predložil ekonomický model, v ktorom DaraVTd dosiahol voči VTd ICUR na úrovni ■■■■ tisíc eur / QALY. V predložennom modeli NIHO identifikovalo viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok DaraVTd voči komparátorom. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia). Na základe NIHO hodnotenia dosahuje DaraVTd výsledný ICUR voči VTd vo výške **70,7-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je ■■■■-tisíc eur / 1 QALY.

Aby Darzalex bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 034 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty najmä z dôvodu extrapolácie veľmi nezrelých dát o OS a tiež z dôvodu nepredpokladania postupného vyprchania prínosu užívania daratumumabu. Odporúčame preto požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■■■■ čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■■. Predložené návrhy MEA so zdravotnými poisťovňami (ZP) nevedú k nákladovo efektívnej úhrade, dohody preto nespĺňajú § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Poznámka

- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	25.02.2022			
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	Prvý začiatok plynutia lehoty: 24.03.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie) Rozhodný začiatok plynutia lehoty: 08.07.2022 (deň odpovede na výzvu MZ zo dňa 30.6.2022)			
Zverejnenie projektového protokolu	05.05.2022			
Oslovenie DR na doplnenie podkladov (výzvy na súčinnosť č. 1 – č. 4)	03.05.2022	12.05.2022	27.05.2022	01.06.2022
Odpoveď DR	09.05.2022	19.05.2022	03.06.2022	07.06.2022
Vydanie odporúčania	29.07.2022			
Celkové trvanie hodnotenia	Od prvého začiatku plynutia lehoty: 127 dní Od rozhodného začiatku plynutia lehoty: 21 dní			

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť daratumumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa daratumumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientské a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva daratumumab v s.c. forme?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie .

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza • Pacienti s mnohopočetným myelómom • MKCH-10¹: C90.0 • MeSH²: multiple myeloma Populácia podľa EMA • V kombinácii s bortezomibom (V), talidomidom (T) a dexametazónom (d) na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu: • Darzalex (Dara) je indikovaný v kombinácii DaraVTd na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. • Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta - Karnofského skóre 100 - 60% alebo ECOG 0-2 a posúdenie vhodnosti liečby na pracoviskách vykonávajúcich transplantácie: ○ Národný onkologický ústav, Bratislava, ○ Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava, ○ Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, ○ Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, ○ Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	DaraVTd • Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka viažuca sa na proteín CD38, ktorý sa nachádza vo veľkých množstvách na nádorových bunkách MM. Daratumumab inhibuje rast nádorových buniek pomocou aktivácie imunitného systému. Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 1 800 mg injekčného roztoku určeného na s.c. podanie. V rámci

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

² Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	indukčnej dávky sa užíva jedno balenie jedenkrát za týždeň prvých 8 týždňov, po ktorých sa zníži frekvencia na raz za dva týždne do 16. týždňa. • Bortezomib sa podáva v s.c. forme v dávke 1,3 mg/m² 2x týždenne vždy prvé dva týždne počas štyroch 4-týždenných cyklov. • Talidomid užíva sa perorálne raz denne v dávkach postupne od 50 mg do 200 mg (podľa tolerovateľnosti pacienta) počas štyroch 4-týždenných cyklov. Talidomid na Slovensku nie je kategorizovaný. • Dexametazón štandardne sa užíva perorálne v dávke 40 mg 4x týždenne vždy prvé dva týždne počas štyroch 4-týždenných cyklov. • Odporúča sa, aby pacienti s aspoň čiastočnou odpoveďou po indukčnej liečbe a ASCT dostali ďalšie dva 4-týždenné cykly kombinácie DaraVTd. MeSH: daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone
Komparátor (z angl. Control)	VCd • V slovenskej praxi má podľa DR najväčší (73%) podiel liečba v kombinácii bortezomib, cyklofosfamid (C) a dexametazón. V EHA-ESMO³ postupoch pre MM z roku 2021 je VCd odporúčaná ako vhodná alternatíva pri nedostupnosti DaraVTd a VRd. • DR predpokladané dávkovanie v indukčnej liečbe režimu VCd: V v dávke 1,3 mg/m² 2x týždenne vždy prvé dva týždne počas troch 3-týždenných cyklov; C 1x týždenne v dávke 900 mg/m² počas troch 3-týždenných cyklov; d 8x40 mg za cyklus počas troch 3-týždňových cyklov. DR predpokladá následnú 4-cyklovú konsolidačnú liečbu s upravením dávkovania C. VTd • Podľa DR má režim VTd na Slovensku podiel okolo 19%. Táto kombinácia liečiv je tiež odporúčaná ako vhodná alternatíva v EHA-ESMO postupoch pri nedostupnosti DaraVTd alebo VRd. • Dávkovanie liečiv V,T,d je rovnaké ako v kombinácii DaraVTd MeSH: bortezomib, cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone,
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) sCR (z angl. stringent complete response; dosiahnutie prísnej kompletnej remisie) MRD (z angl. minimal residual disease; podiel pacientov s negatívnou minimálnou reziduálnou chorobou) Kvalita života a morbidita meraná cez EORTC-QLQ-C30⁴ a EQ-5D-3L*
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov. • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov. • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie

³ Európska hematologická asociácia (z angl. The European Hematology Association) a Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (European Society for Medical Oncology).

⁴ dotazník európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer)

Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrnné charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme kľásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

V dňoch 18 až 19.4. 2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 3.5.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (DK) a kontrolované druhým (MS).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 5.5.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (5.5.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej Onkologickej Spoločnosti a Slovenskej hematologickej a transfuziologickej spoločnosti. Na základe ich odporúčaní sme oslovili hlavnú odborníčku Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre hematológiu. Poskytla nám kontakt na inú klinickú odborníčku s väčšou skúsenosťou v liečbe MM, ktorá súhlasila so zapojením do hodnotenia. Pre získanie ďalšieho odborného vstupu sme oslovili troch krajských odborníkov MZ pre hematológiu (všetkých s výnimkou zástupcu pre bratislavský kraj, keďže v Bratislave pôsobí aj hlavný odborník MZ). Do hodnotenia sa zapojil jeden z krajských odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 5.5.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 6 organizácií (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL), Slovenská myelómová spoločnosť, Združenie pacientov s hematologickými malígnitami, Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) LyL.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohroziť cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológií

Zdravotný problém a súčasné použitie technológií (CUR)	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetná hodnotená indikácia a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [1, 2]

Mnopočetný myelóm (MM) je nádorové ochorenie plazmatických buniek. Je charakteristické abnormálnym rastom a akumuláciou plazmatických buniek, ktoré produkujú monoklonálny imunoglobulín v kostnej dreni. Následkom nadmernej produkcie môže dochádzať k útlaku fyziologickej krvotvorby a poškodeniam kostry osteolytickými léziami, osteopéniou a patologickými zlomeninami.

Cieľová populácia (A0007, A0023)

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre novodiagnostikovaných pacientov, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT). Pri posúdení vhodnosti na ASCT sa do úvahy berie vek pacienta, výkonnostný stav a komorbidita (vhodnejší sú pacienti s nižším vekom a lepším stavom). Pacienti nad 65 rokov sú zvyčajne vyhodnotení ako nevhodní na transplantáciu [1].

Predpokladáme na Slovensku približne 330 ročne novodiagnostikovaných pacientov s MM, z nich 264 podstúpi liečbu a 95 bude vhodných na ASCT.

- Podľa odhadov národného onkologického registra bude MM v roku 2022 diagnostikovaný 416 pacientom, z toho u 222 mužov a 194 žien [3]. Údaje o presnej prevalencii na Slovensku nie sú v rámci onkologického registra zverejňované, DR uvádza počet liečených pacientov s MM na základe IQVIA dát analýzy na 1257, z toho okolo 500 pacientov sa lieči v prvej línii. Z pacientov v prvej línii je podľa DR vhodných na transplantáciu 36% pacientov [1].
- Odborníci predpokladajú v praxi o približne štvrtinu nižší počet nových pacientov ako odhaduje NCZI. Odborník A odhadol počet novodiagnostikovaných pacientov MM na cca 300 ročne, z toho okolo 100 by malo byť vhodných na ASCT. DR v rámci podkladov predložil zápis zo stretnutia so 7 odborníkmi k MM, ich odhad bol 300 – 330 novodiagnostikovaných pacientov ročne. Títo odborníci tiež predpokladali, že 20% z pacientov

nie je v praxi liečených [4]. Podľa posledných dostupných záznamov z Národného onkologického registra NCZI bolo v roku 2012 počet novodiagnostikovaných pacientov 317 [3].

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1]

Mnohopočetný myelóm je vo výraznej väčšine prípadov diagnostikovaný u pacientov vo vyššom veku, mediánový vek v čase diagnostiky je okolo 65 – 70 rokov. Na prognózu pacienta s MM negatívne vplyva nevhodnosť na ASCT, vyšší vek, horší výkonnostný stav, vysoké sérové hodnoty vápnika (nad > 11,0 mg/dl.). Vyššia hladina reziduálnej choroby (MRD) po dosiahnutí kompletnej odpovede naznačuje kratší čas do progresie ochorenia a kratšie celkové prežívanie. Ochorenie sa mierne častejšie vyskytuje u mužov.

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [2]

MM je považované za nekuratívne ochorenie. Všetci pacienti s potvrdenou MM si vyžadujú liečbu, bez liečby je medián prežívania u symptomatických pacientov 6 mesiacov.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

V skorých štádiách môže byť priebeh MM asymptomatický, k diagnostike často dochádza pri náhodnom vyšetrení krvi alebo moču. Postupne sa u pacientov môžu vyvinúť symptómy ako pretrvávajúca bolesť kostí (najmä chrbta, rebier a bokov); anémia; vysoké levely kalcia v krvi; strata hmotnosti; hyperviskozita či problémy s obličkami [5].

Liečba sa zameriava na kontrolu symptómov a zlepšenie kvality života pacientov. Keďže MM nie je kuratívne ochorenie, u pacientov aj po prvotnej dobrej odpovedi je po relapse potrebná ďalšia liečba. Výber prvotnej aj následnej liečby pacientov závisí od zdravotného stavu pacientov, zvažovanou možnosťou je intenzívna liečba s ASCT alebo menej intenzívny prístup, oba prístupy zahŕňajú užívanie kombinácie viacerých liečiv [5].

U pacientov s MM je relatívna miera 5-ročného prežívania 52% a 10-ročného prežívania 29% na základe anglických dát za obdobie 2013 -2017 [6].

OZ LyL na základe rozhovorov s pacientmi s MM uvádza, že najzásadnejšou zmenou v živote po nástupe ochorenia je pokles pohyblivosti a vitality, ktorý znemožňuje mať prácu a aj aktívne starnutie spojené s cestovaním a turistikou. Pacienti ako časté symptómy opísali problém s pohybom, únavu a polyneuropatie. Ochorenie vytvára záťaž pre partnerov, ktorí namiesto spoločného aktívneho oddychu preberajú bežné fungovanie domácnosti a pomáhajú v starostlivosti o pacientov. Liečba ochorenia si tiež vyžaduje čas sprevádzajúcej osoby pacienta pri ceste do zdravotníckeho centra na podanie infúzie, ktoré môže trvať niekoľko hodín [podklad OZ LyL do hodnotenia je k dispozícii v časti 9.4].

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Pri diagnostike je dôležité rozlíšiť MM od nezhubných foriem, ako napríklad monoklonálnej gamopatie nejasného významu a tlejúcej MM (tzv. SMM forma) [2]. Na potvrdenie diagnózy MM sa aktuálne používajú kritéria podľa medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (z angl. International ..., IMWG). Liečba MM má začať až v prípade symptomatickej fázy ochorenia alebo pri riziku skoršej progresie do aktívneho ochorenia vyššom ako 80% [1]. Kritéria diagnostiky aktívnej MM podľa IMWG [7]:

- 10% a viac klonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni alebo biopsiou potvrdený kostný / mimodreňový plazmacytóm a zároveň prítomnosť aspoň jedného z nižšie uvedených príznakov:
- Dôkazy orgánového poškodenia z dôvodu proliferácie plazmatických buniek (skrátene CRAB). Zahŕňa hyperkalcémiu, poruchu funkcie obličiek, anémiu a kostné lézie, alebo prítomnosť aspoň jedného biomarkera malignity:

- 60% a viac klonálnych plazmatických buniek pri vyšetrení kostnej drene; pomer sérového/nezapojeného voľného ľahkého reťazca 100 alebo viac, za predpokladu, že absolútna hladina zapojeného ľahkého reťazca je aspoň 100 mg/l; alebo viac ako jedna lézia vo veľkosti aspoň 5mm pri MRI vyšetrení.

Odborník A uviedol, že pacient sa k spádovému hematológovi dostane na základe odporúčania lekárom 1. kontaktu (všeobecný lekár, nefrológ, reumatológ, ortopéd). Spádový hematológ pri podozrení na myelóm odošle pacienta do špecializovaného centra [podklad Odborníka A do hodnotenia je k dispozícii v časti 9.2].

Odborník B potvrdil, že prvý kontakt pacienta je zvyčajne so spádovým hematológom. U spádového hematológa môže byť priamo ochorenie diagnostikované a pacient odoslaný do špecializovaného centra na liečbu, prípadne je pacient do centra odoslaný aj pri podozrení na diagnózu. Časť pacientov je zachytená aj v rámci operačného zákroku na ortopedickom, alebo neurochirurgickom pracovisku pri riešení tumorózných prejavov myelómu a následne sú preložený do centra. V zriedkavých prípadoch je myelóm zachytený u nefrológa, ku ktorému pacient príde pre akútne obličkové zlyhávanie [9.1].

LyL na základe rozhovorov s pacientmi s MM uvádza, že pacienti pri prvom kontakte navštívili najmä neurologickú, pľúcnu, kardiologickú a gastroenterologickú ambulanciu. Proces diagnostiky trval do 6 mesiacov. Pacienti pociťovali príznaky ochorenia už 1-3 roky pred diagnostikovaním.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Po stanovení diagnózy MM sa posudzuje, či je pacient vhodný na ASCT. Hoci ani transplantácia nie je považovaná za kuratívnu intervenciu, v porovnaní so štandardnou farmakologickou liečbou odďaľuje progresiu aj predlžuje celkové prežívanie pacienta. [8] V texte sa ďalej vyjadrujeme k pacientom vhodným na ASCT.

Medzinárodné odporúčania [8, 9]

Pacienti štandardne absolvujú indukčnú vysokodávkovú farmakologickú liečbu so zameraním na zníženie počtu nádorových buniek v kostnej dreni a periférnej krvi a tiež za cieľom zmiernenia symptómov a poškodenia orgánov. [1, 2] Po transplantácii prichádza do úvahy režim konsolidačnej terapie a následná udržiavacia liečba.

- **EHA-ESMO** v postupoch z rokov 2021 odporúča ako prvú voľbu v indukčnej liečbe kombinácie DaraVTd alebo kombináciu VRd (R = lenalidomid). Lenalidomid u pacientov vhodných na ASCT nie je EMA registrovaný a teda ani na Slovensku kategorizovaný. Ako alternatívu v prípade nedostupnosti prvej voľby EHA-ESMO odporúča režimy VTd alebo VCd.
Konsolidačná liečba po ASCT nie je štandardne odporúčaná, okrem prípadu VCd indukčnej liečby, po ktorej sa odporúčajú 2 cykly VRd konsolidačnej liečby. Ako udržiavací režim po ASCT je odporúčaný lenalidomid (na Slovensku indikačné obmedzenie lenalidomidu neumožňuje jeho úhradu pri podávaní v rámci udržiavacej liečby – potvrdené s odborníkom A).
- **UpToDate** v odporúčaniach rozlišuje medzi stratégiou skorej transplantácie (hneď po zotavení z odobratia kmeňových buniek) a oneskorenej transplantácie (po indukčnej liečbe nasleduje pokračujúca liečba rovnakým liečivom, ASCT až po prvom relapse). Skorá transplantácia je preferovaná u pacientov s vyšším rizikom, pri štandardnom riziku je rozhodnutie na zváženie.
 - Skorá transplantácia: u pacientov s vysokým rizikom pred ASCT užívať 4 cykly VRd alebo DaraVRd, následne udržiavacia liečba proteázomovým inhibítorom (bortezomib, carfilzomib, ixazomib). Pri štandardnom riziku v indukčnej liečbe 4 cykly VRd a udržiavacia liečba aspoň 2 roky lenalidomidom.
 - Oneskorená transplantácia: 4 cykly VRd pred ASCT, konsolidačná liečba VRd (ďalších 4-8 cyklov) s následnou udržiavacou liečbou lenalidomidom.
- Grafický prehľad odporúčaní EHA-ESMO a UpToDate je k dispozícii v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2: Odporúčaná liečba podľa EHA-ESMO postupov z roku 2021, pacienti vhodní na ASCT

	Indukčná liečba	Konsolidačná liečba	Udržiavacia liečba
Odporúčaná prvá možnosť	DaraVTd (daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametazón) alebo VRd (bortezomib-lenalidomid-dexametazón)	nie je štandardný postup	lenalidomid
Alternatíva ak prvá možnosť nie je k dispozícii	VTd (bortezomib-talidomid-dexametazón) alebo VCd (bortezomib-cyklofosfamid-dexametazón)	iba pri indukčnej liečbe VCD dva cykly VRD	

Zdroj: [9]

Tabuľka 3: Odporúčaná liečba podľa UpToDate, pacienti vhodní na ASCT

	Indukčná liečba	Konsolidačná liečba	Udržiavacia liečba
Skorá transplantácia	VRd (bortezomib-lenalidomid-dexametazón); alebo DaraVRd (daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazón)		U pacientov s vysokým rizikom bortezomib alebo carfilzomib alebo ixazomib u pacientov so štandardným rizikom aspoň 2 roky lenalidomid
Oneskorená transplantácia	VRd	VRd	lenalidomid

Zdroj: [8]

Klinická prax na Slovensku

DR predpokladá podiely liečebných režimov v klinickej praxi na základe údajov zo 6 hemato-onkologických pracovísk za obdobie 09-10.2020. Tieto pracoviská sú rovnaké ako v návrhu i.o., naviac je zahrnuté pracovisko v Nitre. Podrobnosti o podieloch sú uvedené v tabuľke nižšie. Najväčšie podiely majú režimy VCd a VTd [1].

Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby MM u pacientov vhodných ASCT na Slovensku

Režim	Podiel pacientov
Bortezomib + cyklofosfamid + dexametazón (VCd)	72,8%
Bortezomib + talidomid + dexametazón (VTd)	18,5%
Bortezomib + dexametazón (Vd)	6,7%
Cyklofosfamid + doxorubicín + dexametazón (CDd)	1,7%
Bortezomib + lenalidomid + dexametazón (VRd)	0,4%
Spolu	100,0%

Zdroj: [1]

Odborník A a odborník B potvrdili, že v klinickej praxi sa bežne používa režim VCd. Odborníci A aj B ako ďalší používaný režim uviedli VDD (bortezomib, doxorubicín a dexametazón) u pacientov s obličkovým zlyhávaním, pričom odborník A poskytol odhad jeho zastúpenia v praxi – cca 10%. Odborník A uvádza VTd ako tiež relevantný režim. Odborník B spomenul ako možnosť režim bendamustin + dexametazón používaný u pacientov komorbiditami, z podkladu odborníka však nie je zrejmé, či tento režim je podávaný pacientom vhodným alebo nevhodným na ASCT.

3.2. Opis a technické vlastnosti technológií

Opis a technické vlastnosti technológií (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológií

Predmetná technológia (B0001)

DaraVTd

Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka viažuca sa na proteín CD38, ktorý sa nachádza vo veľkých množstvách na nádorových bunkách MM. Daratumumab inhibuje rast nádorových buniek pomocou aktivácie imunitného systému [10].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 1 800 mg injekčného roztoku určeného na subkutánne podanie. Liečivo sa má u pacientov vhodných na ASCT podávať v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom. [1]. V rámci indukčnej dávky sa užíva jedno balenie jedenkrát za týždeň prvých 8 týždňov, potom raz za dva týždne do 16. týždňa. Následne pri 8-týždňovej konsolidačnej liečbe po ASCT pacient užíva jednu dávku raz za dva týždne [11].

Bortezomib (V) – je proteazómový inhibítor, spôsobuje v bunke nahromadenie nežiadúcich proteínov, ktoré vedú k bunkovej smrti. Tento efekt preteazómových inhibítorov je väčší u nádorových buniek ako u normálnych buniek. Liečivo sa v tejto kombinácii podáva subkutánne v dávke 1,3 mg/m² 2x týždenne vždy prvé dva týždne počas štyroch 4-týždenných cyklov [12].

Talidomid (T) – patrí medzi imunosupresíva, má imunomodulačné, protizápalové a potenciálne antineoplastické účinky [13]. Užíva sa perorálne raz denne v dávkach postupne od 50 mg do 200 mg (podľa tolerovateľnosti pacienta) počas štyroch 4-týždenných cyklov [14]. Talidomid na Slovensku nie je kategorizovaný.

Dexametazón (d) – je kortikosteroid, ktorý v tele vplýva na rôzne proteíny regulujúce bunkovú smrť, čím podporuje liečbu MM. Dexametazón môže tiež znížiť nežiadúce účinky nauzea a zvracania vyvolaných inými liekmi [15]. Štandardne sa užíva perorálne v dávke 40 mg 4x týždenne vždy prvé dva týždne počas štyroch 4-týždenných cyklov [12].

Odporúča sa, aby pacienti s aspoň čiastočnou odpoveďou po indukčnej liečbe po ASCT dostali ďalšie dva 4-týždenné cykly kombinácie DaraVTd [12].

Komparátory (B0001)

VCd [1]

DR uvádza, že v slovenskej praxi má najväčší (73%) podiel liečba v kombinácii bortezomib, cyklofosamid a dexametazón. V EHA-ESMO postupoch je odporúčaná ako vhodná alternatíva pri nedostupnosti DaraVTd a VRd.

Bortezomib (V) – DR predpokladá dávkovanie v indukčnej liečbe režimu VCd v dávke 1,3 mg/m² 2x týždenne vždy prvé dva týždne počas troch 3-týždenných cyklov.

Cyklofosamid (C) – patrí medzi cytostatiká, v tele sa aktivuje pomocou pečenejých mikrozomálnych enzýmov. Cytotoxický účinok vzniká interakciou jeho alkylačných metabolitov s DNA [16]. Na Slovensku je kategorizovaný v intravenózne forme podania. V rámci VCd indukčnej liečby sa podáva 1x týždenne počas troch 3-týždenných indukčných cyklov.

Dexametazón (d) – DR predpokladá užívanie 8x40 mg za cyklus počas troch 3-týždňových cyklov.

Po indukčnej liečbe DR predpokladá konsolidačnú liečbu s rovnakým dávkovaním Vd počas ďalších 4 cyklov, cyklofosamid sa užíva perorálne v dávke 500 mg/m².

VTd [1, 9, 10]

Podľa DR má režim VTd na Slovensku podiel okolo 19%. Kombinácia je tiež odporúčaná ako vhodná alternatíva v EHA-ESMO postupoch pri nedostupnosti DaraVTd alebo VRd. Dávkovanie VTd je rovnaké ako pri DaraVTd režime.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie [1, 8, 9]

- **VRd** kombinácia je jednou z dvoch prvých odporúčaných možností spolu s DaraVTd v postupoch EHA-ESMO z roku 2021. Je tiež považovaná za štandard liečby v UpToDate. Kombinácia však nemá EMA registráciu, a teda lenalidomid nie je v tejto indikácii na Slovensku kategorizovaný. Podľa DR má VRd podiel v praxi menej ako 1%. Z uvedených dôvodov režim VRd nepovažujeme za relevantný komparátor.
- **Vd** kombinácia (bortezomib + dexametazón) nie je odporúčanou možnosťou v EHA-ESMO ani v UpToDate, na Slovensku DR udáva podiel v klinickej praxi necelých 7%. Vzhľadom na relatívne nízky podiel a otázku relevanciu pre najlepšiu prax, nepovažujeme Vd za relevantný komparátor.
- **VDD** kombinácia nie je odporúčanou možnosťou v aktuálnych EHA-ESMO ani v UpToDate odporúčaníach, DR jej zastúpenie v praxi nepredpokladá. Podľa odborníka A má na Slovensku zastúpenie okolo 10% a používa sa u pacientov s obličkovým zlyhávaním. Režim VTd môže byť podľa EHA-ESMO podávaný aj u pacientov s obličkovým zlyhávaním [17]. Vzhľadom na relatívne nízky podiel a otázku relevanciu pre najlepšiu prax, nepovažujeme VDD za relevantný komparátor.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008)

Darzalex 1800 mg s.c. je podávaný lekárom alebo zdravotnou sestrou formou injekcie počas 3 - 5 minút. Podáva sa do oblasti žalúdka (brucha), nie do iných častí tela ani do oblastí brucha, kde je koža červená, s podliatinami, citlivá, tvrdá alebo kde sú jazvy [18]. Predpokladáme podávanie v ambulantnom prostredí (v špecializovaných centrách).

Formy podávania a dávkovanie zložiek režimu DaraVTd a komparátorov sú uvedené pri opise liečiv.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [10]

Darzalex bol registrovaný v EMA v 05/2016 u pacientov s R/R MM; postupne mu bola rozšírená indikácia⁶.

- v 02/2017 v kombinácii DaraRd alebo DaraVd u časti pacientov s MM, ktorí absolvovali aspoň 1 predošlú liečbu.
- v 07/2018 v kombinácii DaraVMP (M = melfalán, P = prednizón) u novodiagnostikovaných pacientov s MM nevhodných na ASCT.
- v 10/2019 v kombinácii DaraRd u novodiagnostikovaných pacientov s MM nevhodných na ASCT.
- v 12/2019 v kombinácii DaraVTd u novodiagnostikovaných pacientov s MM vhodných na ASCT.

⁶ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

Všetky uvedené indikácie boli registrované pre intravenóznú formu podania pomocou balení 100 mg a 400 mg daratumumabu. V 04/2020 bola registrácia vo všetkých indikáciach rozšírená aj na 1 800 mg balenie určené na subkutánne podanie. Ďalšie rozšírenia indikácie pre 1 800 mg balenie:

- v 05/2021 v kombinácii Dara + pomalidomid + d pre časť populácie už liečených pacientov s MM.
- v 05/2021 v kombinácii DaraVCd u časti pacientov s novodiagnostikovanou amyloidózou ľahkých reťazcov (AL).

Darzalex má v MM EMA orphan dezináciu od 07/2013 a pri AL od 05/2018.

Aktuálne znenie indikácie v EMA:

1. v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom alebo s bortezomibom, melfalanom a prednizónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.
2. v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.
3. v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.
4. v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali jednu predchádzajúcu líniu liečby zahŕňajúcu lenalidomid a proteazómový inhibítor a boli refraktérni na lenalidomid, alebo ktorí podstúpili aspoň dve predchádzajúce liečby, ktoré zahŕňali lenalidomid a proteazómový inhibítor a preukázali progresiu ochorenia na poslednej liečbe alebo po nej
5. ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, u ktorých predchádzajúca liečba zahŕňala proteazómový inhibítor a imunomodulátor, a ktorí pri poslednej liečbe preukázali progresiu ochorenia.
6. v kombinácii s cyklofosfamidom, bortezomibom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou systémovou AL amyloidózou.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.

- Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta - Karnofského skóre 100 - 60% alebo ECOG 0-2.
- Podmienkou hradenia liečby je posúdenie vhodnosti liečby na pracoviskách vykonávajúcich transplantácie: Národný onkologický ústav, Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava, Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin.
- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za 1 800 mg s.c. balenie Darzalex vo výške 5 033,94 eur. Táto úhrada vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta [1].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 02/2022 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v prípade dodržania dohodnutej zľavy [19]. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov.
- V ČR nie je v predmetnej indikácii Darzalex hrađený.

Na Slovensku je aktuálne hrađené i.v. balenie Darzalex, ktoré je kategorizované na dve indikácie v 3. alebo 4. línii MM. Presné znenie indikácie uvádzame nižšie [20]:

a) v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom v tretej alebo štvrtej línii u dospelých pacientov s progredujúcim mnohopočetným myelómom. Liečba sa ukončí, ak po 4 týždňoch liečby ochorenie progreduje. Progresia sa hodnotí po 4 týždňoch od začatia liečby a je definovaná podľa kritérií IMWG (International Myeloma Working Group).

b) v monoterapii v tretej alebo štvrtej línii u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorých predchádzajúca liečba zahŕňala proteazómový inhibítor a imunomodulátor, pri poslednej liečbe preukázali progresiu ochorenia a nie sú vhodní na opakovanú liečbu režimami obsahujúcimi bortezomib. Liečba sa ukončí, ak po štyroch týždňoch liečby ochorenie progreduje. Progresia sa hodnotí najneskôr do 4 týždňov od začatia liečby a je definovaná podľa kritérií IMWG (International Myeloma Working Group).

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá prínos daratumumabu v režime DaraVTd na základe výsledkov klinickej štúdie CASSIOPEIA (NCT02541383), v ktorej bol režim DaraVTd porovnaný s režimom VTd. DR očakáva zlepšenie pridaním daratumumabu pri dosahovaní sCR a MRD negativity a tiež prínos v dĺžke PFS a OS. Prínos vo všeobecnej kvalite života DR na základe výsledkov nepredpokladá, očakáva však redukcii bolesti.

DR predpokladá prínos voči režimu VCd v PFS a OS na základe MAIC porovnania (z angl. matching-adjusted indirect comparison, nepriame porovnanie upravené párovaním).

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Pridanie daratumumab do kombinácie VTd preukázalo v klinickej štúdii štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, bez významného zvýšenia toxicity. Pacienti užívajúci DaraVTd dosiahli lepšie výsledky mortality a morbidity. Miera 3-ročná prežívania DaraVTd bola ■■■ vs. ■■■ v ramene VTd (OS HR = ■■■). Miera 3-ročná prežívania bez progresie DaraVTd dosiahla ■■■ v porovnaní s ■■■ v ramene VTd (OS PFS = ■■■). ■■■ Dáta o OS sú však ešte značne nezrelé a spojené s veľkou neistotou pri ich dlhodobom extrapolovaní.

Nepriame porovnanie DaraVTd (dáta z 29,2 mesačného sledovania) voči Vcd typu MAIC predložené DR preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS a PFS, zlepšenie je väčšie ako pri VTd. Porovnanie ostatných ukazovateľov morbidity, kvality života a bezpečnosti nie je k dispozícii, MAIC analýza ich nezahŕňa. DR nepredložil aktuálnejšie dáta, ani podrobný postup a individuálne patientske dáta (IPD) použité v MAIC, výsledok preto nemohol byť NIHO plne verifikovaný a je spojený s neistotou.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

V rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele úmrtnosti (OS), morbidita (PFS, MRD-, sCR) a kvality života (funkcie pacienta merané pomocou dotazníka EORTC-QLQ-C30 a všeobecná kvalita života pomocou EQ-5D).

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s novodiagnostikovaným ochorením MM, ktorí sú vhodní na ASCT a kombinácia DaraVTd im bola podávaná v prvej línii liečby. Komparátorom v štúdiu mohla byť v súlade s PICO kombinácia VTd alebo VCd. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie. CASSIOPEIA [21] bola identifikovaná ako jediná relevantná klinická štúdia pre požadovanú kombináciu DaraVTd. DR žiadosť o kategorizáciu postavil práve na výsledkoch štúdie CASSIOPEIA.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02541383	CASSIOPEIA	DaraVTd	VTd	1085	06/2023

Zdroj: [21]

Popis klinickej štúdie CASSIOPEIA (hlavná štúdia v predložennom farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [1, 21, 22]

- CASSIOPEIA je randomizovaná nezaslepená klinická štúdia fázy 3 u 1 085 pacientov s novodiagnostikovaným MM, ktorí boli vhodní na ASCT.
- Pacienti boli v prvej časti štúdie rozdelení do dvoch ramien. V intervenčnom ramene pacienti (n=543) dostávali kombináciu DaraVTd, v ramene komparátora (n=542) pacientom bola podávaná kombinácia VTd. Daratumumab bol podávaný v i.v. forme, v celkovej dĺžke 24 týždňov. Dizajn štúdie a schéma dávkovania sú k dispozícii na obrázkoch 1 a 2.
- V druhej časti štúdie boli pacienti, ktorí aspoň čiastočne odpovedali na liečbu opätovne randomizovaní. Skupina 1 dostávala udržiavaciu liečbu daratumumabom, skupina 2 bola pozorovaná bez liečby. Táto časť štúdie nie je relevantná pre žiadosť DR, a preto nie sú jej priebežné výsledky ďalej rozoberané.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [21]

- Štúdia zahŕňala pacientov vo veku 18 – 65 rokov s doteraz neliečenou MM, ktorí boli vhodní na vysokodávkovú terapiu a ASCT. Medzi inklúzne kritériá patrilo ECOG⁷ skóre 0-2.
- Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s amyloidózou, leukémiou plazmatických buniek, tlejúcou formou MM; pacienti, ktorí užívali v minulosti systematickú liečbu na abnormálny stav plazmatických buniek dlhšie ako 4 dni; pacienti s nádorovým ochorením v posledných 10 rokoch (okrem špecifikovaných výnimiek); pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc; a pacienti so zdravotným stavom, ktorý môže podľa investigátora štúdie mať vplyv na priebeh štúdie.

Hlavné ukazovatele štúdie [21]

- Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli sCR po konsolidačnej liečbe, hodnotenej 100 dní po ASCT pomocou kritérií IMWG.
- Hlavné sekundárne ukazovatele štúdie boli: OS; PFS; čas do progresie (TTP, z angl. time to progression); podiel pacientov s aspoň kompletnou odpoveďou (CR) na konci konsolidačnej liečby; a podiel pacientov s MRD negativitou.

⁷ Eastern Cooperative Oncology Group performance status

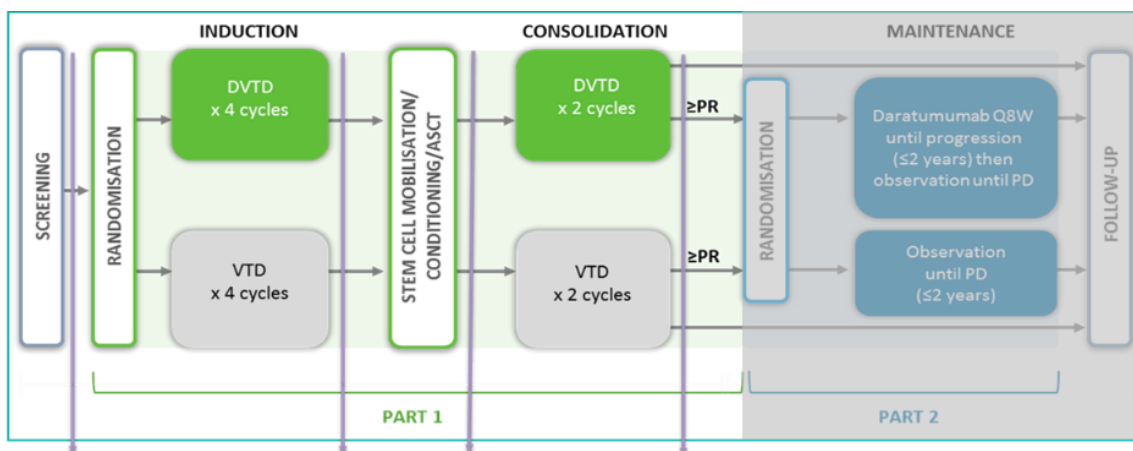
Opis populácie [1]

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 58 rokov (priemerný vek bol podľa DR 56,6 r.); 90 % pacientov malo ECOG výkonnostný stav v rozmedzí 0 - 1; štádium ochorenia I – II podľa ISS (international staging system) malo 85% pacientov. Mediánový čas od stanovenia diagnózy bol 0,9 mesiaca. Podiel mužov v štúdii bol 59%.

Čas analýzy dát

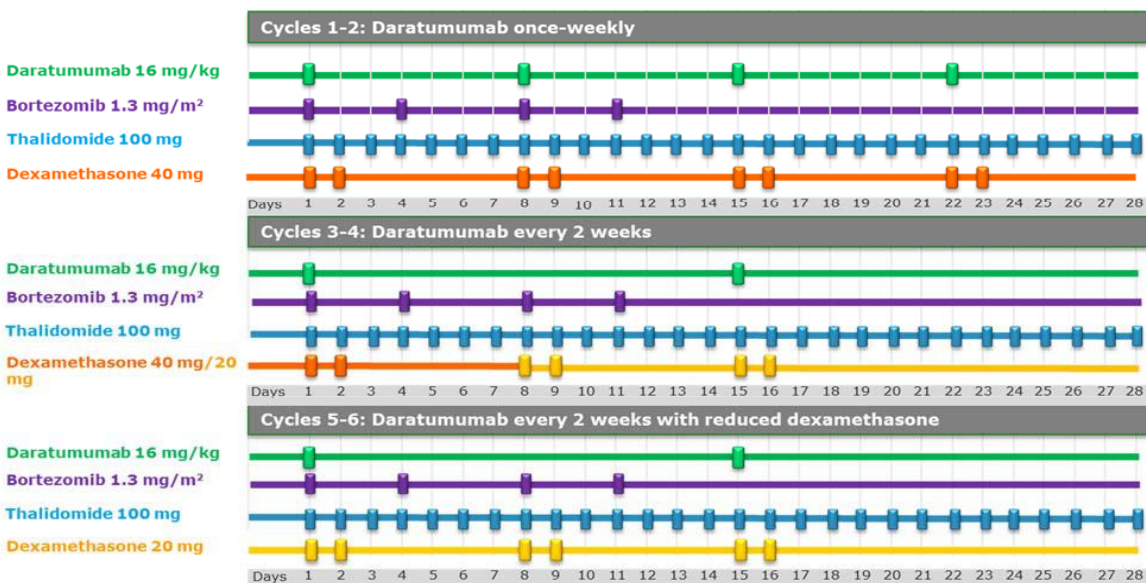
- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 18,8 mesačnom mediáne sledovania.
- Z hodnotení NICE (02/2022) a SMC (01/2019) sú k dispozícii aj výsledky z post-hoc analýzy pri 29,2 mesačnom mediáne sledovania, ktorá bola realizovaná na vyžiadanie EMA [19, 22].
- DR v procese NICE hodnotenia v Anglicku predložil v neverejnej forme dáta aj pri 44,5 mesačnom mediáne sledovania [19]. Vyzvali sme preto DR, aby poskytol NIHO novšie výsledky. Vzhľadom na to, že tieto dáta ešte neboli publikované, akceptovali sme požiadavku DR, aby boli údaje vo verejnej časti dokumentu vyčiernené.

Obrázok 1: Dizajn klinickej štúdie CASSIOPEIA



zdroj: [1]

Obrázok 2: Dávkovanie v klinickej štúdii CASSIOPEIA



zdroj: [23]

Nepriame MAIC porovnanie

Za relevantné komparátory považujeme kombinácie VCd a VTd. Pre porovnanie DaraVTd voči VCd nebolo identifikované žiadne relevantné priame porovnanie v klinickej štúdií. DR predložil MAIC porovnanie režimov DaraVTd a VTd s VCd.

DR predložil analýzu nepriameho porovnania MAIC, v ktorom aplikoval štatistické váženie individuálnych patientskych dát zo štúdie CASSIOPEIA na vybalansovanie rozdielnych patientskych charakteristík v agregovaných dátach u VCd a na následné porovnanie PFS a OS výsledkov. DR použil dáta pri mediáne sledovania 29,2 mesiaca. Ako relevantnú štúdiu u VCd DR bral do úvahy štúdiu GMMG-MM5 [24, 25].

Vyzvali sme DR (v rámci výzvy na súčinnosť č. 2), aby aktualizoval výsledky nepriameho porovnania o výsledky CASSIOPEIA pri 44,5 mesačnom sledovaní. DR novšiu analýzu neposkytol s odôvodnením, že MAIC analýza s novšími dátami nebola doteraz realizovaná.

4.2.3. Výsledky DaraVTd v porovnaní s VTd

Mortalita (D0001) [1]

V kombinácii DaraVTd bol pozorovaný výrazne nižší relatívny počet úmrtí v porovnaní s liečbou VTd. Analýzy z obdobia pri 18,8 a 29,2 mesačnom medianoem sledovaní zahŕňali nízky počet udalostí, nezrelosť dát tak predstavuje čiastočnú neistotu.

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie CASSIOPEIA v ukazovateli mortalita.

	DaraVTd (n=543)	VTd (n=542)	DaraVTd (n=543)	VTd (n=542)	DaraVTd (n=543)	VTd (n=542)
Čas analýzy*	18,8 mesiaca		29,2 mesiaca		44,5 mesiaca	
OS HR; (CI; p)	0,43 (0,23 - 0,80; p<0,001)		0,52 (0,33 - 0,85; p<0,001)			
počet udalostí	14 (2,6%)	32 (5,9%)	26 (4,8%)	48 (8,9%)		
3-ročná miera prežívania	-	-	-	-		

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

zdroj: [1, 19, 22]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V kombinácii DaraVTd bol pozorovaný aj výrazne nižší relatívny počet úmrtí alebo progresií v porovnaní s liečbou VTd.

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie CASSIOPEIA v ukazovateli morbidita.

	DaraVTd (n=543)	VTd (n=542)	DaraVTd (n=543)	VTd (n=542)	DaraVTd (n=543)	VTd (n=542)
Čas analýzy	18,8 mesiaca		29,2 mesiaca		44,5 mesiaca	
PFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,47 (0,33 - 0,67; p<0,001)		0,50 (0,38 - 0,65; p<0,001)			
	45 (8,3%)	91 (16,8%)	83 (15,3%)	151 (27,9%)		
3-ročná miera PFS	-	-	-	-		
MRD- (citlivosť 10 ⁻⁶)	39,1%	22,8%	-	-	-	-
sCR počet udalostí; OR (CI; p)	157 (29%)	110 (20%)	295 (54%)	228 (42%)	-	-
	1,60 (1,21 - 2,12; p=0,001)		1,64 (1,29 - 2,09; p<0,001)			

zdroj: [1, 19, 22]

Kvalita života (D0012, D0013) [26]

Kvalita života bola meraná od začiatku štúdie do bodu 100 dní po ASCT. Nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo všeobecnej kvalite života meranej pomocou dotazníka EQ-5D-5L, hodnoty boli porovnateľné. Štatisticky významné zlepšenie bolo pozorované v miere zhoršenie kognitívnom fungovaní; v emočnom fungovaní a v symptómoch bolesti. Tieto aspekty boli merané pomocou dotazníka EORTC-QLQ-C30, výsledky uvádzame nižšie:

- Zmena kog. fungovania: DaraVTd: -5,0 [95% CI: -7,6; -2,4]; VTd: -7,9 [95% CI: -10,6; -5,3], p=0,0358.
- Emočné fungovanie: DaraVTd: 13,0 [95% CI: 10,4; 15,5]; VTd: 9,5 [95% CI: 6,9; 12,1]; p=0,0131.
- Symptómy bolesti: DaraVTd: -23,3 [95% CI: -26,6; -20,0]; VTd: -19,7 [95% CI: -23,0; -16,3]; p=0,0416.

4.2.4. Výsledky DaraVTd v porovnaní s VCd [1]

Mortalita (D0001)

Kombinácia DaraVTd dosiahla pri MAIC porovnaní výrazné zlepšenie OS oproti VCd (HR = 0,37; CI je uvedený v tabuľke nižšie). Z výsledku tiež vyplýva, že komparátor v štúdií CASSIOPEIA – VTd dosahuje lepšie OS ako kombinácia VCd.

Tabuľka 8: Výsledok nepriameho porovnania DaraVTd a VCd v ukazovateli mortalita

	Typ porovnania	DaraVTd	VCd
OS HR; (CI)	MAIC zákl. scenár	0,37 (0,18 - 0,76)	

zdroj: [1]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Kombinácia DaraVTd pri MAIC porovnaní, podobne ako pri OS, dosiahla výrazné zlepšenie PFS oproti VCd (HR = 0,40; CI je uvedený v tabuľke nižšie). Z výsledku rovnako vyplýva, že komparátor v štúdií CASSIOPEIA – VTd dosahuje lepšie PFS ako kombinácia VCd.

Tabuľka 9: Výsledok nepriameho porovnania DaraVTd a VCd v ukazovateli morbidita

	Typ porovnania	DaraVTd	VCd
PFS HR; (CI)	MAIC zákl. scenár	0,40 (0,26 - 0,61)	

zdroj: [1]

DR nepredložil porovnanie DaraVTd s VCd v ukazovateľoch MRD- a sCR.

Kvalita života (D0012, D0013)

DR nepredložil porovnanie DaraVTd s VCd v ukazovateľoch kvality života. V žiadosti DR predpokladá rovnakú kvalitu života pacientov pri užívaní DaraVTd ako pri VTd a VCd (kvalita života v modeli závisí od zdravotného stavu, nie od výberu liečby).

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť DaraVTd v porovnaní s VTd bola hodnotená na základe klinickej štúdie CASSIOPEIA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (1074 pacientov).

4.3.3. Výsledky DaraVTd v porovnaní s VTd

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

EMA konštatovala, že nebolo pozorované významné zvýšenie toxicity pridaním daratumumabu do kombinácie VTd a celková tolerovateľnosť liečiva je relatívne dobrá [22]. Podrobnosti uvádzame nižšie:

- V ramene DaraVTd malo 99,8% pacientov nežiadúci účinok (535/536), pri VTd 99,6% (536/538) [22].
- Frekvencia závažných nežiadúcich účinkov (stupeň 3 a viac) bola 54% u DaraVTd a 55% u VTd [22].
- Bolo pozorované jedno úmrtie v dôsledku nežiadúcich účinkov v ramene DaraVTd a 9 v ramene VTd [27].
- Miera ukončenia liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov bola 7,5% u DaraVTd a 8,4% u VTd [27]. NICE v hodnotení upozornil na vyššiu mieru nauzei, neutropénie, trombocytopenie, lymfopenie a kašľa v ramene DaraVTd v porovnaní s VTd [19].
- V súvislosti s podaním infúzie sa u 35% pacientov v ramene DaraVTd vyskytol nežiadúci účinok [19]. Pripomíname, že štúdia bola robená s i.v. formou liečiva.
- Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii na obrázku 3.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [18, 22]

Daratumumab v s.c. forme podáva pacientovi zdravotnícky pracovník do oblasti žalúdka v rámci brucha. V klinických štúdiách neboli zaznamenané udalosti predávkovania, odporúča sa v týchto prípadoch pacienta pozorovať a symptomaticky liečiť.

Vek a pohlavie pacientov nemali v klinických štúdiách významný klinický vplyv na spôsob uvoľňovania sa daratumumabu v tele. U starších pacientov (75+) bol pozorovaný častejší výskyt závažných nežiadúcich účinkov v porovnaní s mladšími.

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie. Prvé podania daratumumabu sa má vykonať v zariadení, kde je k dispozícii resuscitačné vybavenie. V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené iné informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.3.4. Výsledky DaraVTd v porovnaní s VCd

Údaje nie sú k dispozícii. Keďže kombinácia DaraVTd a VCd nebola priamo porovnávaná v RCT, DR predložil MAIC porovnanie. Porovnanie bolo vypracované iba pre ukazovatele PFS a OS, bezpečnosť nie je jeho súčasťou.

Pre účely FER, pri nežiadúcich účinkoch DR prebral výsledky kombinácie VCd zo štúdie GMMG-MM5 [24, 25]. V ekonomickom modeli má DaraVTd vyššie disutility z dôvodu nežiadúcich účinkov ako VCd, čo môže byť interpretované ako horší bezpečnostný profil.

Obrázok 3: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii CASSIOPEIA

	D-VTd (n=536)		VTd (n=538)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Haematological adverse events				
Neutropenia	157 (29%)	148 (28%)	89 (17%)	79 (15%)
Thrombocytopenia	109 (20%)	59 (11%)	73 (14%)	40 (7%)
Lymphopenia	99 (18%)	91 (17%)	67 (12%)	52 (10%)
Non-haematological adverse events				
Peripheral sensory neuropathy	314 (59%)	47 (9%)	340 (63%)	46 (9%)
Constipation	272 (51%)	7 (1%)	262 (49%)	7 (1%)
Asthenia	171 (32%)	7 (1%)	155 (29%)	6 (1%)
Peripheral oedema	162 (30%)	3 (<1%)	148 (28%)	7 (1%)
Nausea	162 (30%)	21 (4%)	130 (24%)	12 (2%)
Pyrexia	140 (26%)	14 (3%)	114 (21%)	12 (2%)
Paraesthesia	118 (22%)	4 (<1%)	108 (20%)	6 (1%)
Stomatitis	86 (16%)	68 (13%)	104 (19%)	88 (16%)
Second primary malignancy	10 (2%)	NA	12 (2%)	NA
Any infusion-related reaction	190 (35%)	19 (4%)	NA	NA

zdroj: [21]

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie daratumumab do kombinácie VTd preukázalo v klinickej štúdii štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá. Pacienti užívajúci DaraVTd dosiahli lepšie výsledky mortality (OS HR = ■■■) aj morbidity (PFS HR = ■■■; prínos i pri ukazovateli sCR a MRD). Pri mediáne sledovania 44,5 mesiaca bola miera 3-ročného OS v ramene DaraVTd ■■■%, a pri VTd ■■■%. Miera 3-ročného PFS bola u DaraVTd ■■■% a u komparátora ■■■%. Dáta o OS sú ešte značne nezrelé a spojené s veľkou neistotou pri ich dlhodobom extrapolovaní.

Kvalita života pri liečbe DaraVTd sa na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L a EORTC-QLQ-C30 zdá byť najmenej rovnaká, ako pri kombinácii VTd. Nepriame porovnanie MAIC pre DaraVTd (dáta z 29,2 mesačného sledovania) voči Vcd predložené DR preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS a PFS, zlepšenie je väčšie ako v komparácii s VTd. Porovnanie ostatných ukazovateľov morbidity, kvality života a bezpečnosti nie je k dispozícii, MAIC analýza ich nezahŕňa. DR nepredložil aktuálnejšie dáta, ani podrobný postup a individuálne patientske dáta (IPD) použité v MAIC, výsledok preto nemohol byť NIHO plne verifikovaný a je spojený s neistotou.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia CASSIOPEIA

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu CASSIOPEIA považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie DaraVTd voči liečbe VTd. Kvalita dôkazu je vysoká. NICE konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie s nízkym celkovým

rizikom bias. V dvoch zo siedmich aspektov hodnotil NICE riziko bias ako nejasné, pri ostatných nízke [23, str. 571]. V prípade vplyvu nezaslepenia NICE uvádza nejasné riziko bias na hodnotenie kvality života, keďže ide o subjektívny ukazovateľ. NICE tiež konštatoval nejasné riziko bias pri spôsobe spracovania chýbajúcich dát o MRD statusu, použitá metóda však podľa úsudku NICE pravdepodobne zvýhodňuje komparátor.

Výsledky štúdie sú aj pri 44,5 mesačnom mediáne sledovania nezrelé a spojené s neistotou pri odhadovaní dlhodobého prínosu, najmä pri OS. V rámci sledovania OS bolo doteraz zaznamenaných [REDACTED] úmrtí v ramene DaraVTd a [REDACTED] v ramene VTd. Pri PFS bola udalosť pozorovaná u [REDACTED] (DaraVTd), respektíve [REDACTED] (VTd).

MAIC porovnanie DaraVTd a VCd

Výsledky predloženého MAIC porovnania považujeme za neisté. Napriek neistote ohľadom presného efektu sa stotožňujeme s názorom NICE, že DaraVTd má (najmenej) podobnú klinickú účinnosť voči VCd ako v porovnaní s VTd [19, str. 9]. Väčší prínos VTd v porovnaní s VCd naznačujú aj výsledky štúdie IFM2013-04 v rámci ktorých bolo skúmané zlepšenie ukazovateľa ORR [28].

DR predložil rovnaké MAIC porovnanie ako hodnotil NICE. NICE z dôvodu chýbajúceho relevantného priameho porovnania konštatoval, že MAIC je najvhodnejšou alternatívou. Všetky dostupné prognostické faktory boli podľa NICE korektne použité na vyváženie štúdií, časť však nebola zbieraná v štúdiách [23, str. 507]. MAIC porovnanie bolo realizované na základe priebežných výsledkov štúdie CASSIOPEIA pri mediáne sledovania 29,2 mesiaca. Požadovali sme od DR (vo výzve na súčinnosť 2), aby MAIC aktualizoval na dáte zo 44,5 mesačného sledovania. DR sa v odpovedi vyjadril, že novšia analýza nebola realizovaná a nevie ju preto predložiť.



DR nepredložil podrobný postup a IPD použité v MAIC, výsledok sme preto nemohli verifikovať a je spojený s neistotou. V prípade, ak by aj DR poskytol podrobnejšie údaje, v rámci zákonného časového limitu na hodnotenie by sme nemali kapacitu ich plne verifikovať. NICE tiež konštatoval, že IPD nemal k dispozícii a podrobnejší postup neverifikoval [23, str. 507].

Externá validita

Klinická štúdia CASSIOPEIA

Externú validitu prvej časti štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Nedostatkom je zahrnutie pacientov iba vo veku do 65 rokov do štúdie, keďže v klinickej praxi sa takéto obmedzenie neaplikuje. Medzi exklúzne kritéria patrila vek nad 65 rokov. Priemerný vek pacienta v štúdii bol 56,6 rokov. NICE uvedený vek považoval za nízky, keďže tretina anglických pacientov vo veku 65-70 rokov a 15% pacientov nad 75 rokov je vhodných na transplantáciu [23, str. 472]. Oslovili sme preto Odborníka A ohľadom veku pacientov pri začiatku liečby na Slovensku. Odborník A na základe dát z registra RMG konštatoval mediánový vek 58 rokov, čo je v súlade s mediánovým vekom v CASSIOPEIA.

V druhej časti štúdie boli pacienti s aspoň čiastočnou odpoveďou opätovne randomizovaní, pričom polovica z nich dostávala daratumumab v udržiavacej liečbe. Tento prístup mohol potenciálne viesť k lepším výsledkom v PFS a OS, ako budú pozorované v klinickej praxi bez použitia udržiavacej liečby.

V dôsledku exkluzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdii. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s nádorovým ochorením v posledných 10 rokoch (okrem špecifikovaných výnimiek); pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc; ani pacienti so zdravotným stavom, ktorý mohol podľa investigátora štúdie

mať vplyv na priebeh štúdie. Pred začiatkom štúdie CASSIOPEIA bolo 1 207 pacientov posúdených, či spĺňajú kritéria pre zaradenie do štúdie, 122 z nich bolo vylúčených (10%) [21].

DR žiada o úhradu s.c. formy liečiva s fixným dávkovaním, pričom prínos daratumumabu bol v štúdii CASSIOPEIA demonštrovaný pri i.v. forme podávanej v závislosti od hmotnosti pacienta. Daratumumab má EMA registráciu aj v s.c. forme pre hodnotenú indikáciu v kombinácii DaraVTd. EMA konštatovala non-inferioritu s.c. podania, bez náznaku výskytu nových nežiadúcich účinkov [29]. Očakávame preto, že s.c. forma podávania podstatne neovplyvní klinické prínosy v praxi. Predpokladáme, že počet nežiadúcich účinkov súvisiacich s podaním bude v praxi s s.c. formou nižší, ako bol v CASSIOPEIA pozorovaný pri i.v. forme, čo konštatuje aj EMA. Výrazne kratšie podávanie liečby je považované za benefit s.c. formy pre pacienta [29].

MAIC porovnanie DaraVTd a VCd

V MAIC bol efekt VCd získaný zo štúdie GMMG-MM5. Charakteristiku pacientov považujeme za dostatočne podobnú s CASSIOPEIA na to, aby bolo možné MAIC porovnanie. Podrobný opis vzorky pacientov zo štúdie GMMG-MM5 je k dispozícii v Tabuľke 1 v prílohe k publikácii Goldschmidt et. al [30]. MAIC porovnanie vyrovnáva charakteristiky pacientov, aby v štúdiách boli podobné. Diskusia pri externej validite štúdie CASSIOPEIA je relevantná aj pre MAIC porovnanie voči VCd. Porovnanie s VCd bolo realizované iba na PFS a OS.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

DaraVTd kombinácia preukázala klinický prínos voči štandardu liečby VCd (+■ QALY) a VTd (+■ QALY), kategorizovanie lieku Darzalex by predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s MM na Slovensku. DaraVTd pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. DaraVTd dosahuje ICUR voči VTd vo výške **70,7-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je ■-tisíc eur. Aby Darzalex bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 034 eur. Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu extrapolácie veľmi nezrelých dát o OS a tiež z dôvodu nepredpokladania postupného vyprchania prínosu užívania daratumumabu. Odporúčame preto požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■ čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■. Predložené návrhy MEA so ZP nevedú k nákladovo efektívnej úhrade, dohody preto nespĺňajú § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami CASSIOPEIA pri 29,2 mesačnom mediáne sledovania. V rámci výzvy na súčinnosť č. 2 DR doplnil novšie dáta pri 44,5 mesačnom sledovaní, čo považujeme za základný scenár. Nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku pri použití 44,5 mesačných výsledkov.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú indukčnú liečbu, ACST a konsolidačnú liečbu. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie CASSIOPEIA pri 44,5 mesačnom sledovaní. Porovnanie s komparátorom VCD (ktorý nebol súčasťou štúdie) je vytvorené pomocou naviazania HR OS a HR PFS hodnôt na krivku VTD. Hodnoty HR boli získané cez MAIC porovnanie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme, je však spojený s veľmi významnou neistotou pri extrapolácii dlhodobého prínosu z dôvodu nedostatočnej zrelosti dát. Vzhľadom na túto neistotu, náš záver o nákladovo efektívnej výške úhrady za liek Darzalex nemusí zodpovedať skutočnosti. Považujeme za nutné neistotu reflektovať pri výške požadovanej zľavy. Neistotu predstavuje aj dizajn štúdie CASSIOPEIA, keďže pacienti boli opätovne randomizovaní a časť z nich následne dostávala udržiavaciu liečbu daratumumabom, čo môže nadhodnotiť pozorované prežívanie. Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. V prípade modelu daratumumab najväčšia miera neistoty vyplýva z nezrelosti dát v klinickej štúdie CASSIOPEIA. Pri najnovších 44,5 mesačných dátach pri OS bolo doteraz zaznamenaných [REDACTED] úmrtí v ramene DaraVTd a [REDACTED] v ramene VTD. Pri PFS bola udalosť pozorovaná u [REDACTED] (DaraVTd), respektíve [REDACTED] (VTD). Odhadovanie prínosu z týchto nezrelých dát môže byť vo veľkej miere nepresné.
- Evidujeme, že NICE akceptoval predloženie rozdielného ekonomického modelu ako na Slovensku, typ modelu bol odôvodnený nezrelosťou dát pre zaužívané modelovanie (pri 29,2 m. sledovaní). Akceptovaný model bol v NICE založený na rozdielnom pomere pacientov s MRD negativitou v jednotlivých ramenách, pričom DR preukazoval vzťah medzi MRD statusom a ukazovateľmi PFS a OS [19, 23]. Z podrobného popisu použitého postupu považujeme za nejasné, či tento komplexnejší model znižuje neistotu nezrelosti dát (postup vyžadoval extrapolovanie krivky VTD u pacientov s MRD pozitivitou pri OS a PFS a v neskoršom kroku aplikáciu na DaraVTd cez HR z landmark analýzy štúdie). Komisia NICE tiež zotáznila, či zvolený prístup odstraňoval neistotu v porovnaní so zaužívaným prístupom, ktorý bol zvolený aj na Slovensku [19, str. 17]. S ohľadom na nejasnosť prínosu použitia typu modelu ako v NICE, akceptujeme štandardný typ modelu predložený na Slovensku.
- DR nepredložil podrobný postup MAIC analýzy pri porovnaní s komparátorom VCD, analýzu nebolo možné overiť. Predpokladáme však, že podrobné overenie by z časových dôvodov nebolo možné ani v prípade predloženia kompletného postupu. MAIC analýza sa týka 29,2 mesačných CASSIOPEIA dát, DR nepredložil aktualizáciu na najnovšie dáta. Očakávaný prínos DaraVTd voči VCD považujeme za akceptovateľný aj napriek neistote (viac v časti 4.4.2).

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 56,6 roka (prebrané zo štúdie CASSIOPEIA). Zvolený bol časový horizont 30 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s podielom mužov a žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V štúdií bol vek pacientov limitovaný na 65 rokov, čo nie je prípad klinickej praxe. V anglickom hodnotení NICE opravil vstupný vek na vyšší, aby zodpovedal praxi [19, str. 24]. Zvolený vek má stredne významný dopad na

výsledok nákladovej efektívnosti. Odborník A pri konzultácii uviedol, že mediánový vek novodiagnostikovaného pacienta vhodného na ASCT je na Slovensku podľa registra RMG 58 rokov, čo zodpovedá mediánu v klinickej štúdii CASSIOPEIA. Akceptujeme nastavenie DR.

- V anglickom NICE hodnotení bol akceptovaný celoživotný (cca 40 ročný) časový horizont, v škótskom SMC bol akceptovaný 43 ročný horizont [19, 22, 23]. V slovenskom kategorizačnom konaní s ID 15491 bol v roku 2019 pri daratumumabe v R/R MM akceptovaný celoživotný časový horizont [31]. Aktuálne predložený 30-ročný horizont je v súlade s tými nastaveniami a považujeme ho za akceptovateľný. Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou bez zohľadňovania pomeru mužov a žien, hoci muži sú pri MM častejšie zastúpení. Oprava úmrtnostných tabuliek na pomery zo štúdie CASSIOPEIA má zanedbateľný dopad na výsledok. Štandardom modelov by malo byť zohľadnenie rozdielnej úmrtnosti podľa pohlavia, v tomto prípade pre zanedbateľný vplyv akceptujeme nastavenie DR.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po výzve na súčinnosť č.2 predložil výsledky štúdie CASSIOPEIA pri 44,5 mesačnom sledovaní, z nich odvodzuje prínos DaraVTd v porovnaní s VTd. Prínos DaraVTd voči VCD DR predpokladá pomocou výsledku MAIC. Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov CASSIOPEIA a GMMG-MM5 (pre VCD), do úvahy DR berie nežiadúce účinky stupňa 3 a viac ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 5% pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za akceptovateľný. Pri MAIC porovnaní chýbajúca aktualizácia na 44,5 mesačné dáta predstavuje miernu neistotu, nemala by však zásadne ovplyvniť výsledky farmako-ekonomiky. Podstatne vyšší ICUR dosahuje DaraVTd voči VTd, výsledok porovnania s VTd bude preto rozhodujúci.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu DaraVTd a VTd dát pomocou Weibullovej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Na základe AIC a BIC kritérií vychádza Weibullová funkcia až ako 4. najpriaznivejšia. DR odôvodňuje jej výber najlepšou klinickou plauzabilitou v porovnaní so všeobecnou mortalitou (pri funkciách s lepším výsledkom AIC a BIC dochádza skôr ku pretnutiu funkcie s krivkou všeobecnej mortality). Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 10, grafické znázornenie je na obrázkoch 4 a 5.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber Weibullovej funkcie akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

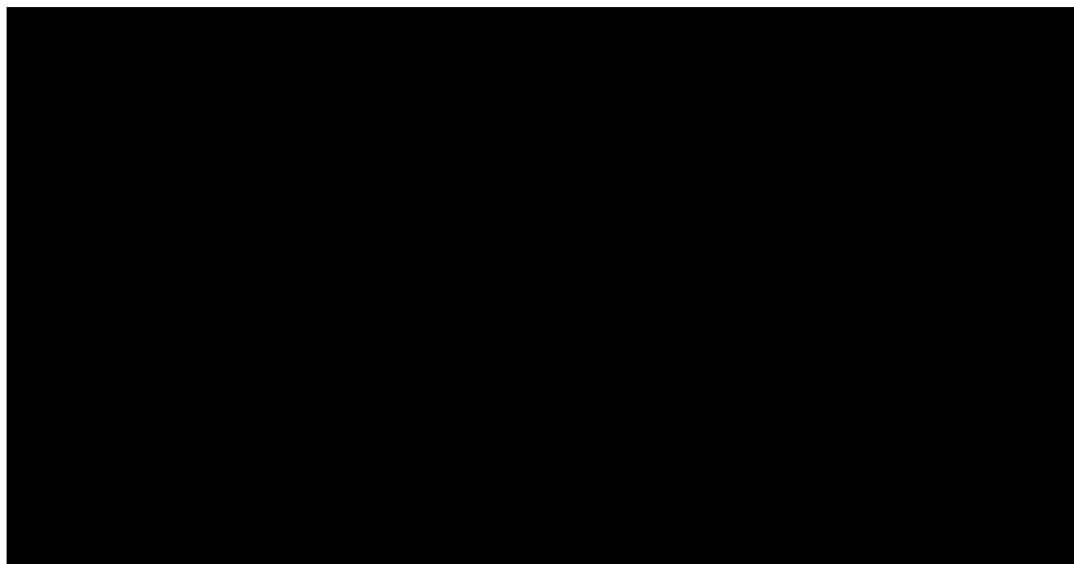
- Štatistický fit pomocou AIC a BIC kritérií považujeme v tomto prípade pri OS za nie príliš relevantnú informáciu vzhľadom na nezrelosť dát a krátke sledovanie pacientov v štúdii v kontexte dlhodobej projekcie prínosu.
- Weibullová funkcia má vyššiu plauzabilitu voči všeobecnej mortalite v porovnaní s inými funkciami, ktoré mali lepší štatistický fit na K-M dáta (k pretnutiu v 30 ročnom horizonte nedochádza).
- Gompertzová funkcia, ktorá je najviac pod krivkou všeobecnej mortality, produkuje neočakavateľné výsledky, keďže po 15 rokoch by skoro o polovicu viac pacientov bolo nažive pri VTd ramene ako pri DaraVTd. Použitie Weibullovej funkcie má pre DR najpriaznivejšie hodnoty ICUR. Aj napriek akceptovaniu tejto funkcie, zdôrazňujeme, že modelovanie tak nezrelých dát je spojené s veľkou neistotou, čo je nutné adresovať vo výške požadovanej zľavy.

Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	DaraVTd		VTd	
	AIC	BIC	BIC	BIC
Exponential	627 (6)	632 (1)	937 (5)	941 (1)
Weibull	625 (3)	635 (4)	935 (3)	945 (4)
Lognormal	624 (1)	634 (2)	934 (1)	944 (2)
Loglogistic	625 (2)	635 (3)	935 (2)	945 (3)
Gompertz	627 (5)	637 (5)	937 (6)	947 (5)
Generalised Gamma	626 (4)	640 (6)	936 (4)	951 (6)

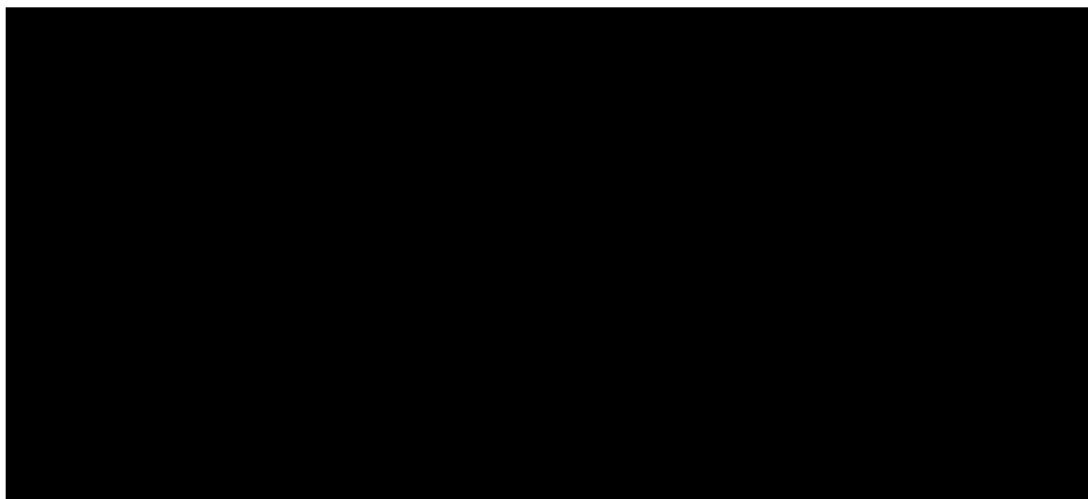
Zdroj: [1]

Obrázok 4: Prehľad parametrizácií v ramene DaraVTd v ukazovateli OS



zdroj: [1]

Obrázok 5: Prehľad parametrizácií v ramene VTd v ukazovateli OS



zdroj: [1]

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek DaraVTd a VTd tiež pomocou Weibullovej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Pri zohľadnení AIC a BIC kritérií vychádza Weibullová funkcia najpriaznivejšie (Tabuľka 11). DR považuje lognormálny, loglogistický a exponenciálny model za nepravdepodobné kvôli ich dlhému chvostu (vývoj nezodpovedá vývoju všeobecnej mortality). Grafické znázornenie je k dispozícii na obrázkoch 6 a 7.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

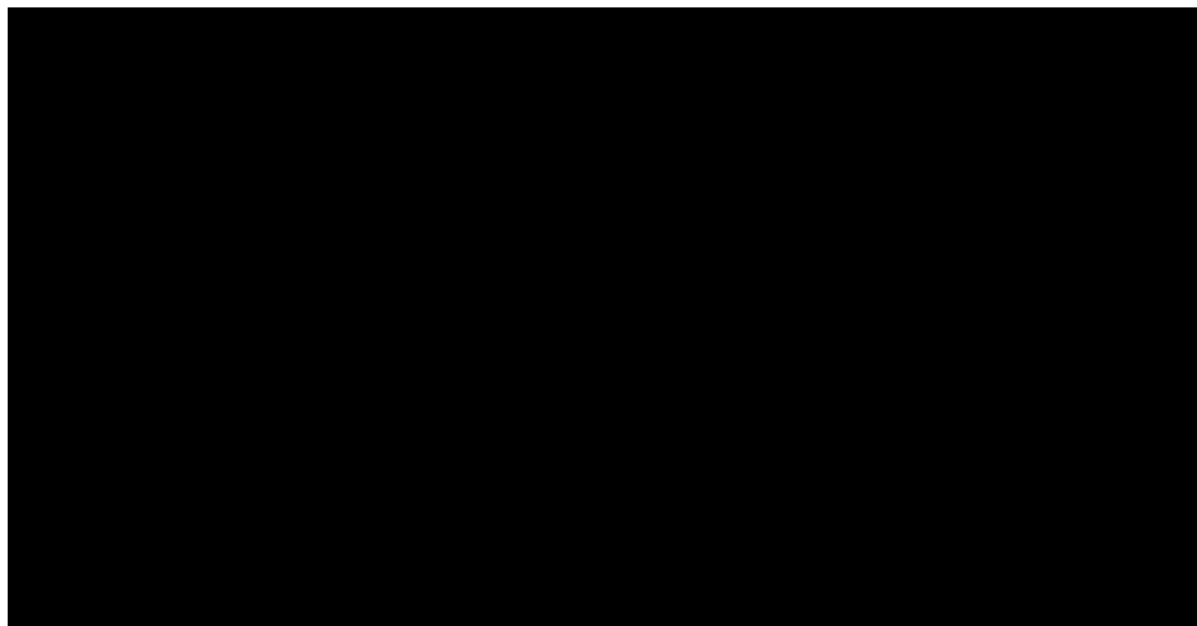
Výber Weibullovej funkcie akceptujeme, súhlasíme s odôvodnením DR. Modelovanie PFS je spojené s menšou neistotou ako OS z dôvodu zrelších dát, menších rozdielov medzi funkciami a kratšieho času.

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

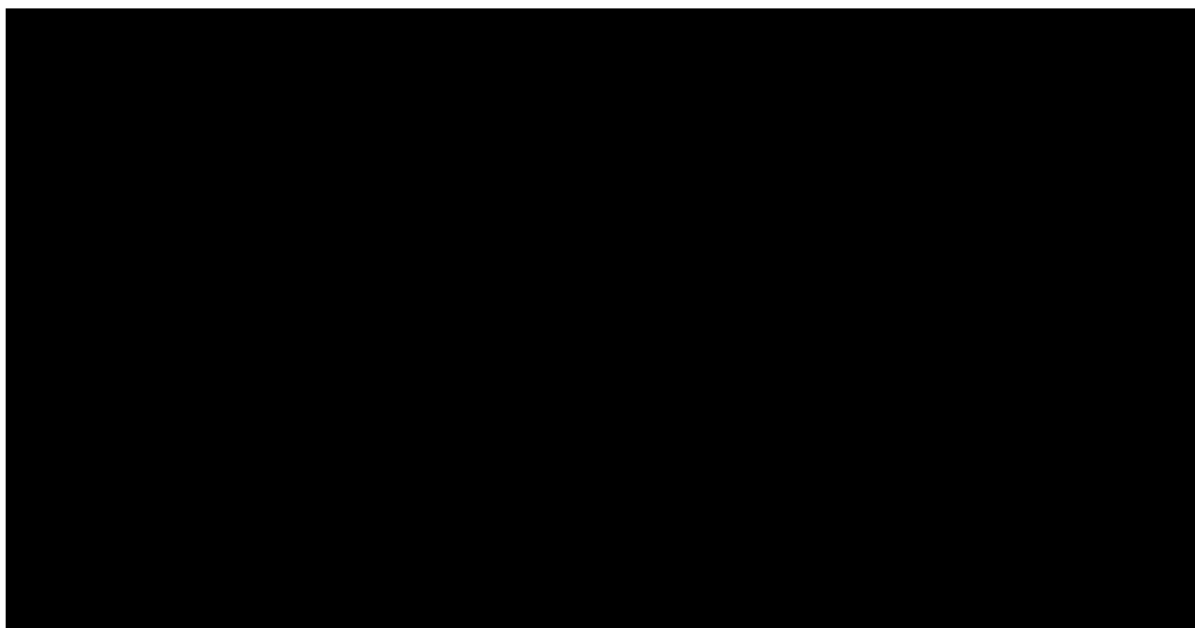
	DaraVTd		VTd	
	AIC	BIC	BIC	BIC
Exponential	2 950 (6)	2 955 (6)	1 750 (5)	1 755 (5)
Weibull	2 875 (1)	2 885 (1)	1 739 (2)	1 749 (2)
Lognormal	2 913 (5)	2 923 (5)	1 753 (6)	1 763 (6)
Loglogistic	2 884 (4)	2 893 (4)	1 742 (4)	1 751 (3)
Gompertz	2 883 (3)	2 893 (3)	1 738 (1)	1 748 (1)
Generalised Gamma	2 877 (2)	2 891 (2)	1 740 (3)	1 755 (4)

zdroj: [1]

Obrázok 6: Prehľad parametrizácií v ramene DaraVTd v ukazovateli PFS



zdroj: [1]



zdroj: [1]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos DaraVTd časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme na základe hodnotenia NICE, nezahrnutie vyprchania prínosu však považujeme za ďalší prvok neistoty v modeli. Evidujeme rozsiahlu diskusiu k vyprchaniu efektu v NICE hodnotení. Na záver komisia v NICE akceptovala nastavenie bez poklesu prínosu, keďže po konzultáciách považovala za možné, že účinok liečiva ostane zachovaný počas celého života [19, str. 22]. Pôvodne NICE požadoval modelovať začiatok vyprchania prínosu DaraVTd po 5 rokoch s rovnakým efektom ako VTd po 10 rokoch [32]. Takéto nastavenie pri OS (možnosť vyprchania prínosu pri PFS predložený model neobsahuje) by v slovenskom kontexte viedlo k navýšeniu ICUR voči VTd o 21-tisíc eur / 1 QALY.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie CASSIOPEIA. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov). Kvalita života pri ASCT je predpokladaná rovnaká ako v indukčnej fáze. Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu nežiadúcich účinkov boli prebrané z NICE hodnotenia daratumumabu v R/R MM indikácii (TA510).

Tabuľka 12: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Indukčná fáza	0,6766
Transplantácia (po indukčnej a pred konsolidačnou liečbou)	0,6766
Konsolidačná fáza	0,7310
Pred progresiou - sledovanie pacienta	0,7633
Po progresii	0,7110

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Stav „pred progresiou - sledovanie pacienta“ v modeli znamená stav počas udržiavacej liečby, ktorá bola možná v druhej časti CASSIOPEIA (a nie je súčasťou tohto hodnotenia). V klinickej praxi po kategorizovaní Darzalexu by pacienti neužívali udržiavaciu liečbu lenalidomidom ani daratumumabom, považujeme preto za nesprávne počítať s väčšou utilitou ako počas konsolidačnej liečby. Použitie utility z konsolidačnej fázy považujeme za preferované nastavenie. Zmena navyšuje ICUR DaraVTd voči VTd o 5,2-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- V štádiu po progresii bola v Anglicku použitá hodnota 0,69; ktorá bola akceptovaná ako adekvátna [23]. Preferujeme rovnakú hodnotu. Aplikovanie hodnoty 0,69 znižuje (zlepšuje) ICUR výsledok DaraVTd o 1,7-tisíc eur / 1 QALY.
- Predložený model nemal zakomponovanú možnosť použitia disutilít pre zvyšujúci sa vek. V Anglicku v ekonomickom modeli boli vekové disutility použité a NICE ich akceptoval [23, str. 536]. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi. Vo výzve na súčinnosť č.3 sme vyzvali DR, aby pri kvalite života zohľadnil pokles z dôvodu veku. DR v odpovedi predložil aktualizovanú verziu modelu, v ktorej tento aspekt zakomponoval. So spôsobom zapracovania sa však zásadne nestotožňujeme a máme za to, že neadekvátne zvýhodňoval rameno DaraVTd voči VTd o 4,9-tisíc eur / 1 QALY. Model sme preto upravili, podrobnosti uvádzame v technickej poznámke.
 - *Technická poznámka:* DR na hárku „engine“ rozdielnym spôsobom zapracoval v utilitách vek v stave pred progresiou (stĺpce GI až GL) ako v stave po progresii (stĺpce GM a GN). V stave pred progresiou aplikovaný vzorec v jednotlivých cykloch bral do úvahy hodnotu utility pre príslušný vek pacienta (podľa všeobecnej populácie) až keď bola nižšia, ako hodnota utility pre daný stav v modeli. Pri stave po progresii, DR aplikoval násobenie podielu zníženia utility (pre daný vek vo všeobecnej populácii voči počiatočnému stavu vo všeobecnej populácii) hodnotou utility pre daný stav v modeli. Postup použitý v stave po progresii považujeme za metodicky korektný, keďže je viac pravdepodobný v klinickej praxi. Nevidíme dôvod aplikovať rozdielny prístup pred progresiou a po progresii. Tým, že pacienti na DaraVTd neskôr sprogredujú, a DR použitý prístup vedie k pomalšiemu poklesu utilít v stave pred progresiou, predložený aktualizovaný model výrazne zvýhodňoval DaraVTd vo výsledku nákladovej efektívnosti. Pre korekciu modelu sme v stĺpcoch GI až GL použili rovnaký typ úpravy o vek, ako DR predložil pre stĺpce GM a GN.
- V CASSIOPEIA bola nameraná kvalita života na začiatku sledovania 0,57; DR túto hodnotu použil v NICE v rámci indukčnej fázy, NICE nastavenie akceptoval [23, str. 536 - 537]. Považovali by sme za adekvátne rovnakú hodnotu použiť aj pri podaní na Slovensku. Zmena však má zanedbateľný dopad na výsledný ICUR, preto predložené nastavenie akceptujeme.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Súhlasíme, že je odôvodnené aplikovať korekciu na polovicu cyklu vzhľadom na dávkovanie daratumumabu. Predložený model však obsahuje zásadné chyby pri aplikovaní korekcie na polovicu cyklu, ktoré zvýhodňovali výsledný ICUR DaraVTd voči VTd o ■-tisíc eur/ 1 QALY. Oprava modelu na správnejšie nastavenie vedie takmer k identickým výsledkom ako pri neaplikovaní korekcie na polovicu cyklu. Pre zjednotenie a zlepšenie funkcionality modelu preto preferujeme scenár bez korekcie na polovicu cyklu. Podrobnosti uvádzame v technických poznámkach nižšie:

- *Technická poznámka 1:* najzávažnejším nedostatkom je spôsob kalkulácie nákladov pri korekcii na polovicu cyklu na hárku „engine“. Náklady v rámci posledného cyklu indukčnej liečby sú nesprávne kalkulované ako polovičné (bunka GU36), rovnaký problém je pri prvom cykle konsolidačnej liečby (bunka HG38). Chybné

nastavenie pramení z buniek AA36 a AB38, v ktorých nulová hodnota vstupuje do výpočtov pre bunky BV36 a BW39. Takéto nastavenie buniek BV36 a BW39 znamená, že by v praxi iba menej ako polovica pacientov užívala 4. cyklus indukčnej liečby a 1. cyklus konsolidačnej liečby (pričom 2. cyklus konsolidačnej liečby podľa modelu bude užívať cez 97% pacientov). Z uvedeného dôvodu bola nevyhnutná úprava modelu.

- *Technická poznámka 2:* pre správnejšie fungovanie modelu, sme na hárku „engine“ zmenili posledné vyplnené bunky (chybné podiely pacientov) v stĺpcoch BR až BV na rovnaké ako v predošlým cyklus a bunku BW39 upravili na zhodnú s nasledujúcim cyklom (keďže pri BW39 je chyba v prvom cykle konsolidačnej liečby). Výsledný ICUR DaraVTdvoči VTD je však po úprave takmer totožný, ako pri neaplikovaní korekcie na polovicu cyklu, čo sa dá vysvetliť nízkymi zmenami podielu pacientov na liečbe. Použitá oprava je neoptimálna a nedá sa použiť pre porovnanie VCD kvôli rozdielnemu dávkovaniu. Vzhľadom na takmer identické výsledky, za účelom zjednodušenia a celkovej funkcionality modelu preferujeme nastavenie modelu bez korekcie na polovicu cyklu.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 02/2022 kategorizačného zoznamu, pri niektorých liekoch vychádzal aj z VŠZP 02/2022 zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL a zo zoznamu liekov s úradne určenou cenou k 02/2022. DR pre zloženie a podiely následnej liečby použil prieskum z roku 09-10/2020 v 6 slovenských hemato-onkologických pracoviskách, DR predpokladá rovnaké zastúpenia v druhej a tretej línii liečby po liečbe režimami DaraVTd, VTD aj VCD.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili, nejde však o významnú zmenu výsledku. Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 05/2022 [33]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri liečivách ixazomib a pomalidomid, ktorú sme aplikovali. Aktualizácia navyšuje ICUR o približne ■ eur. Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou. V následnej liečbe pri konzultácii s odborníkmi neboli zistené zásadné nezrovnalosti v predloženom nastavení DR.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva, pri nákladoch súvisiacich s ACTS aplikoval DR relatívnu váhu z DRG skupiny a priemernú základnú sadzbu nemocníc, ktoré transplantáciu poskytujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme.

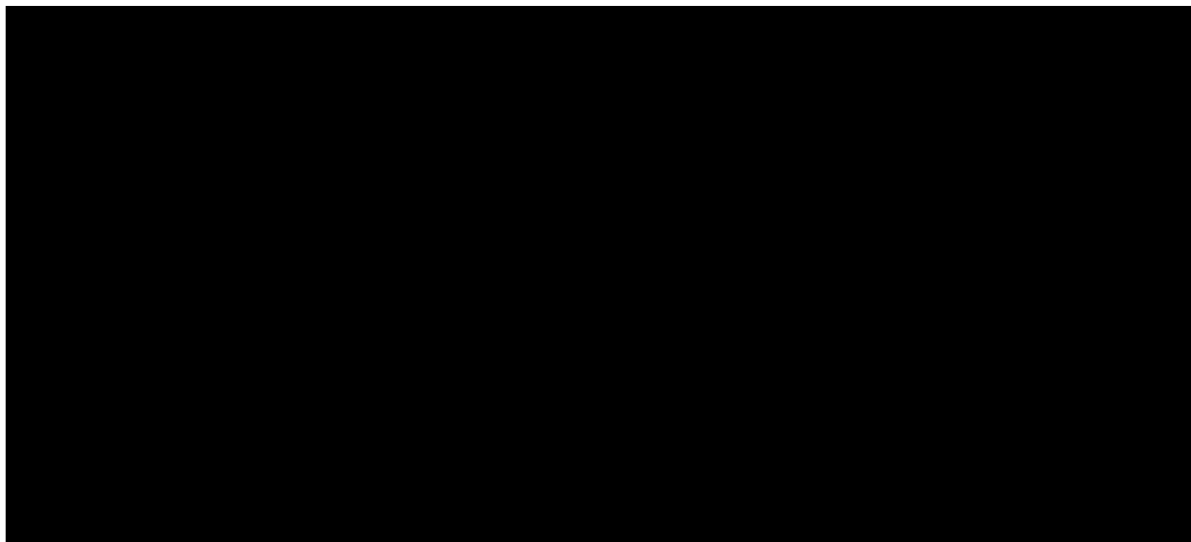
5.2.7. Analýza senzitivity

DR pôvodne nedodal k aktualizovanému modelu (na 44,5 mesačné dáta) analýzu senzitivity s hodnotami +/- 30%, čo je jedna z legislatívnych požiadaviek. V rámci odpovede na výzvu na súčinnosť, DR analýzu senzitivity doplnil. Nižšie uvádzame v obrázku 8 predloženú analýzu senzitivity cez tornádo graf pre DaraVTd voči VTD (keďže pri porovnaní s VTD má DaraVTd najvyšší ICUR).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Dodanú analýzu senzitivity považujeme v základnom scenári DR za adekvátnu. DR však v prílohe k FER nediskutuje testovanie kľúčových parametrov cez analýzu scenárov, ktorá by prehľadnejšie znázornila neistotu spojenú s voľbami v základnom scenári.

Obrázok 8: Tornádo graf DVTd vs. VTd pre ICUR



zdroj: [1]

5.2.8. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý obsahuje viacero makier a aj výsledok prepočítava cez makro. Model často pri opakovaných zmenách parametrov prestáva fungovať a je potrebné ho opakovane otvoriť. Pri zmenách nastavení v liekových nákladoch trvá zvyčajne prepočet do 5 minút a niekedy vedie k zlyhaniu Excelu. Pri zmenách iných, ako v nákladoch na lieky, trvá prepočet niekoľko sekúnd. Z uvedených dôvodov považujeme model za neštandardný. Overovanie tohto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model pri dátach so 44,5 mesačným mediánom sledovania zo štúdie CASSIOPEIA (dodaný v odpovedi na výzvy na súčinnosť 2). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. DaraVTd je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči VTd s ICUR ■■■-tisíc eur / 1 QALY.

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	DVTd	VTd	VCd
Roky života (diskontované)	■	■	■
QALY			
pred progresiou	■	■	■
po progresii	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■
spolu	■	■	■
Náklady			
PFS lieky	■	■	■

PFS podanie liekov			
NÚ			
ASCT			
PFS monitoring			
PD lieky			
PD podanie liekov			
PD monitoring			
Koniec života			
spolu			
DVTd vs.			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR			
Prahová hodnota – násobok *			
Prahová hodnota - v eur *			

* doplnené NIHO

zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 44,5 mesačných dátach ukazuje, že DaraVTd kombinácia nie je nákladovo efektívna voči komparátoru VTd pri požadovanej úhrade. Prístup vážená nákladovej efektívnosti podľa zastúpenia liečob považujeme za neakceptovateľný, nová intervencia má byť voči každému relevantnému komparátoru nákladovo efektívna. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu pri 44,5 mesačnom sledovaní potrebuje poskytnúť zľavu na balenie Darzalex, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Kvalita života v udržiavacej fáze je rovnaká ako v konsolidačnej fáze; kvalita života v stave po progresii je 0,69; kvalita života zohľadňuje vek pacienta;
- Korekcia na polovicu cyklu sa neaplikuje;
- Náklady na ixazomib a pomalidomid sú aktualizované podľa ZKL k 05/2022.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia DaraVTd dosahuje ICUR voči VTd na úrovni **70 658 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s VTd je **██████████** / 1 QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Darzalex v indikácii novodiagnostikovaných MM pacientov vhodných na ASCT maximálne vo **██████████**, čo znamená zľavu **██████████** oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 034 eur.

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 14: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	DVTd	VTd	VCd
Roky života (diskontované)			
QALY			
pred progresiou			
po progresii			
zníženie kvôli NÚ			
spolu			
Náklady			
PFS lieky			
PFS podanie liekov			
NÚ			
ASCT			
PFS monitoring			
PD lieky			
PD podanie liekov			
PD monitoring			
Koniec života			
spolu			
DVTd vs.			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR		70 658 €	44 894 €
Prahová hodnota – násobok			
Prahová hodnota - v eur			

zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k návrhom MEA

Predložené návrhy MEA so ZP nevedú k nákladovo efektívnej úhrade, dohody preto nespĺňajú § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

DR predložil návrhy MEA uzavreté s jednotlivými zdravotnými poisťovňami (ZP). Návrhy sa týkajú úhrady Darzalex vo všetkých indikáciách v žiadosti. DR vo FER predpokladá inú výšku úhrady za balenie v indikácii pacientov nevhodných na ASCT. DR neuviedol, ako pomocou ním predpokladaných nákladovo efektívnych úhrad v jednotlivých indikáciách odvodil podmienky v návrhoch MEA s jednotlivými ZP. V kontexte najvyšších možných úhrad za balenie Darzalex pre splnenie legislatívnych podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z podľa hodnotení A, B a C konštatujeme, že návrhy MEA neobsahujú zľavu na balenie, s ktorou by bol Darzalex nákladovo efektívny.

Sumárny limit úhrady (a budúce potenciálne spätné finančné plnenia od DR) nepovažujeme za použiteľný nástroj pre dosiahnutie nákladovo efektívnej úhrady. Za relevantnú považujeme výšku maximálnej úhrady z VZP za jedno balenie. Nižšie uvádzame niekoľko všeobecných dôvodov, prečo nie je sumárny limit úhrady použiteľný, ani v prípade, ak by sa pre odhadovaný počet pacientov zdal byť v priemere nákladovo efektívny v čase zaradenia lieku.

- Do kategorizácie môže v budúcom období prísť lepší alebo klinicky porovnateľný alternatívny liek, v dôsledku čoho sa počet pacientov na pôvodnej liečbe prirodzene zníži.
- Dohodnutý sumárny limit je v niektorých zmluvách dočasný, a teda nie je garantovaný dlhodobo. Niektoré zmluvy hoci umožňujú ďalšie automatické predĺženie po konci trvania, majú možnosť jej vypovedania oboma stranami.
- Pri poklese úhrady z VZP v ZKL sa v niektorých zmluvách neprehodnotí sumárny limit úhrady.
- Počet pacientov sa môže zmeniť vplyvom externých okolností, napríklad pokles pri pandémii.

- Určenie počtu pacientov je často spojené s výraznou neistotou, DR môže mať pri používaní sumárneho limitu motiváciu počet pacientov odhadovať nereálne vysoko.
- Evidujeme nesprávne pochopenie témy limitu úhrady v niektorých prípadoch klinickej praxe, keď sa predpokladá, že po dosiahnutí sumárneho limitu úhrady nebude pacientom uhradený predpísaný liek. Sumárny limit v skutočnosti nemá ovplyvniť počet liečených pacientov. V prípade, že sa prečerpá, DR má povinnosť vrátiť nadlimitné úhrady zdravotnej poisťovni. Obávame sa, že nesprávne pochopenie môže prameniť z neúplných informácií poskytnutých praktizujúcim lekárom, keďže držiteľia registrácie môžu mať priamu motiváciu, aby sa po dosiahnutí sumárneho limitu ich liek predpisoval v menšej miere.
- V prípade, ak by DR vzniklo výrazné spätné finančné plnenie (v dôsledku prekročenia sumárneho limitu) existuje zvýšené riziko, vyvíjania tlaku na zdravotné poisťovne alebo ministerstvo, aby došlo k zmierneniu podmienok pre DR (pod hrozbou odchodu z trhu a podobne).

Sumárny limit úhrady všeobecne odporúčame používať ako dodatočný nástroj zdravotných poisťovní alebo ministerstva, za účelom predvídateľnejšieho manažmentu výdavkov VZP.

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.1..

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	5 %
Vysoká	10 %

DR v ekonomickom modeli používa parametrizáciu krátkych a veľmi nezrelých dát o OS zo štúdie CASSIOPEIA na odhadovanie prínosu v 30-ročnom časovom horizonte. DR tiež predpokladá, že v 30-ročnom horizonte nedôjde k postupnému vyprchaniu prínosu DaraVTd, čo považujeme za možné, ale neisté. DR nedodal aktualizáciu MAIC porovnania voči VCd pri 44,5 mesačnom sledovaní, čo pridáva miernu neistotu. Z uvedených dôvodov (bližšie diskutovaných v časti 5.2.1) považujeme neistotu výsledkov farmako-ekonomiky za vysokú a odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške 10% z oficiálnej úhrady v ZKL (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO).

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model pri 44,5 mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdii CASSIOPEIA. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok DaraVTd voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

DaraVTd kombinácia preukázala klinický prínos voči štandardu liečby VCd (+■ QALY) a VTd (+■ QALY), kategorizovanie lieku Darzalex by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s MM na Slovensku.

DaraVTd pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. DaraVTd dosahuje ICUR voči VTd vo výške **70,7-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je ■-tisíc eur. Aby Darzalex bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 034 eur. Predložené návrhy MEA so ZP nevedú k nákladovo efektívnej úhrade, dohody preto nespĺňajú § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.



Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu odhadu prínosu na základe veľmi nezrelých dát zo štúdie CASSIOPEIA. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■■■%, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Darzalex v tretí rok vo výške ■ - ■ mil. eur a čistý dopad kombinácie DaraVTd vo výške ■ - ■ mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Darzalex.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Darzalex v indikácii pacientov vhodných na ASCT v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ - ■ mil. eur, pričom čistý dopad kombinácie DaraVTd na VZP po zarataní nahrádzanej liečby bude ■ - ■ mil. eur.

6.2. Základný scenár predložený DR

V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu zaradenie Darzalex len pre novodiagnostikovaných MM pacientov vhodných na ASCT. Do úvahy neberieme maximálne sumárne výšky úhrad z návrhov MEAs so zdravotnými poisťovňami, z dôvodu, že dohodnuté úhrady za jedno balenie nie sú nákladovo efektívne. Predložené návrhy MEA so ZP nevedú k nákladovo efektívnej úhrade, dohody preto nespĺňajú § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Dohody MEA bude nutné prerobiť, aby obsahovali potrebnú zľavu na jedno balenie v jednotlivých indikáciách. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii v časti 5.3.3.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 09/2022. DR používa prepočet na 28-dňové cykly, do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC; miera udržania sa na liečbe podľa krivky zotrvania na liečbe pozorovanej v štúdiu CASSIOPEIA; a jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady v ZKL (5033,94 eur).

DR v pôvodne dodaných podkladoch nevysvetlil presný spôsob, akým z údajov o výskyte ochorenia odvolil odhadované počty pacientov. Vyzvali sme preto DR (v rámci výzvy na súčinnosť č.4), aby postup vysvetlil a odôvodnil aj výraznú odchýlku od metodického postupu, ktorý akceptoval NICE (90% penetrácia dosiahnutá už v druhý rok, za relevantné komparátory tiež považoval VTd a VCd) [34]. DR v odpovedi na výzvu na súčinnosť č. 4 uviedol, že použil tieto predpoklady:

- Ročná incidencia novodiagnostikovaných pacientov s MM bude v roku 2022 na úrovni 300 – 330 pacientov. Údaj pochádza z vyjadrení panelu expertov, ktorí realizoval DR na Slovensku (ďalej len panel).
- Podiel liečených pacientov je 80%, podľa panelu.
- Podiel vhodných pacientov na ASCT je 36%, podľa panelu.
- DaraVTd režim bude primárne nahrádzať režim VTd (zo zastúpením v praxi 18,5%) a nie VCd z dôvodu, že talidomid nie je kategorizovaný, čo predlžuje proces schvaľovania liečby.
- Postupne, po získaní klinických skúseností odborníkov, bude DaraVTd nahrádzať aj VCd liečbu. V 6. roku nahradí 35% z VCd liečby.

- U časti pacientov talidomid nie je vhodnou liečebnou alternatívou kvôli nežiadúcim účinkom.
- Každoročne dôjde k nárastu počtu novodiagnostikovaných MM pacientov o 1,38% na základe odhadov NCZI.
- Počty začínajúcich pacientov pre 12-mesačné obdobia od zaradenia DR predpokladá podľa Tabuľky 15 nižšie.

Tabuľka 16: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

Počet začínajúcich pacientov na DVTd	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	6. rok
Maximálny počet novodiag. pacientov s MM*	330	335	339	344	349	353
Plné nahradenie VTd (19% z liečených)	19	19	19	19	20	20
Postupné nahrádzanie VCd (78% z liečených)	0	6	11	19	23	28
% nahrádzania VCd režimom DVTd	0%	8%	14%	24%	30%	35%
Spolu liečení DVTd	19	25	30	38	43	48

zdroj: [1]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	7	21	27	33	40	44
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	4	8	11	13	15
náklady na Darzalex	■	■	■	■	■	■
náklady na VTd	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix VCd, VTd a Vd)	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■	■

zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	19	25	30
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	7	9
náklady na Darzalex	■	■	■
náklady na VTd	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix VCd, VTd a Vd)	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme predpoklady o počte novodiagnostikovaných pacientov s MM, o podiele liečených pacientov, aj o podiele pacientov vhodných na ASCT.

Neakceptujeme predpoklady o penetrácii trhu. Projektované nahradenie VcD režimu predložené DR považujeme za nepravdepodobne nízke a pomalé. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Z vyjadrení panelu odborníkov vyplýva, že 90% pacientov by sa mohlo liečiť DaraVTd, ak by nebol problém so schvaľovaním talidomidu. Oslovili sme preto odborníkov A a B, aby sa vyjadrili, ako prebieha v súčasnosti úhrada talidomidu v režime VTd a či má schvaľovanie ZP zásadný vplyv na preferenciu VcD.
- Z odpovedí odborníka A vyplýva, že úhrada talidomidu je schvaľovaná cez výnimkový režim a všetky ZP ho pacientom hradia. Proces schválenia pre konkrétneho pacienta trvá cca mesiac (v Dôvere však už do 7 dní). Pre podanie talidomidu je potrebná aj výnimka MZ SR na jeho použitie, ktorú vydáva MZ SR hromadne s platnosťou na pol roka. Odborník A ďalej upozornil, že úhrada daratumumabu v režime DaraVTd bude podliehať predchádzajúcemu súhlasu ZP, čo trvá tiež približne mesiac. Predpokladáme preto, že výnimková úhrada talidomidu nespôsobí zásadné predlžovanie schvaľovacieho procesu oproti situácii, kedy by talidomid bol kategorizovaný (keďže podanie daratumumabu podlieha predchádzajúcemu súhlasu ZP). Odborník B potvrdil, že v režime DaraVTd je potrebné schválenie ZP pre daratumumab aj talidomid.
- Odborníci uviedli, že výhoda režimu VcD spočíva v možnosti zahájiť liečbu okamžite, keďže často ide o urgentný stav. Toto vyjadrenie odborníkov je v súlade s konštatovaním v zápise z panelu odborníkov, v ktorom odborníci predpokladajú, že kým novodiagnostikovaný pacient s MM čaká na schválenie ZP, je možné zahájiť liečbu VcD a následne po schválení prejsť na DaraVTd.
- Na základe uvedených informácií nie je reálne predpokladať nábehy uvedené v odhadoch DR. Očakávame, že potreba schvaľovania DaraVTd, bude v praxi znamenať začiatočnú liečbu režimom VcD a hneď po schválení úhrady prechod pacienta na DaraVTd.
- Anglický NICE považoval v hodnotení za najrelevantnejších komparátorov režimy VTd a VcD, čo zodpovedá slovenskej praxi (avšak s ich iným zastúpením). V dopade na rozpočet NICE projektoval v prvý rok od úhrady DaraVTd jeho penetráciu na úrovni 75% a od druhého roka 90% [34]. Penetráciu 90% z liečených novodiagnostikovaných pacientov vhodných na ASCT predpokladal aj panel expertov ak by talidomid nepodliehal schvaľovaniu ZP.
- V scenári hornej hranice dopadu predpokladáme, že bude dosiahnutá celková penetrácia 75% (argumentáciu DR ohľadom vplyvu schvaľovania liečby ZP považujeme iba v malej miere za opodstatnenú). V scenári dolnej hranice dopadu predpokladáme celkovú penetráciu Darzalexu na úrovni 50% (čo približne zodpovedá predpokladu DR v 6. rok po kategorizovaní Darzalexu).
- Keďže liečba DaraVTd sa týka novodiagnostikovaných pacientov, nevidíme dostatočný dôvod na pomalý nábeh penetrácie. V prvý rok projektujeme 30 - 45% penetráciu (60% z plnej penetrácie) vzhľadom na potrebu zmeny klinickej praxe. Od druhého roka projektujeme plnú, 50-75% penetráciu. Predpokladáme, že Darzalex by mohol byť do ZKL zaradený od 1.11.2022. Model dopadu na rozpočet predložený DR bol upravený v pomenovaných parametroch.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Darzalex v tretí rok vo výške ■ - ■ mil. eur a čistý dopad DaraVTd vo výške ■ - ■ mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Darzalex. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za stredne veľkú a spočíva najmä vo vývoji penetrácie Darzalexu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Darzalex v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ - ■ mil. eur, pričom čistý dopad Darzalexu v kombinácii s VTd po zarátaní nahrádzanej liečby bude ■ - ■ mil. eur.

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	7	47	78	73	74	74
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	7	21	27	28	28
náklady na VTd	■	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix VCd, VTd a Vd)	■	■	■	■	■	■
náklady na Darzalex pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
náklady na Darzalex pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
náklady na Darzalex pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (hrubý = náklady DaraVTd)	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (čistý = DaraVTd – nahrádzan.)	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■	■	■	■

zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	43	72	73
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	16	27
náklady na VTd	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix VCd, VTd a Vd)	■	■	■
náklady na Darzalex pri požadovanej úhrade	■	■	■
náklady na Darzalex pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
náklady na Darzalex pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave			
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade			
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade			
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave			

zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár dolnej hranice, rozpočítané na roky

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	4	32	52	49	50	49
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	4	14	18	19	19
náklady na VTd						
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix VCd, VTd a Vd)						
náklady na Darzalex pri požadovanej úhrade						
náklady na Darzalex pri nákladovo efektívnej úhrade						
náklady na Darzalex pri NIHO odporúčanej zľave						
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade						
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade						
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave						
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade						
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade						
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave						

zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár dolnej hranice, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	29	48	49
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	11	18
náklady na VTd	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix VCD, VTd a Vd)	■	■	■
náklady na Darzalex pri požadovanej úhrade	■	■	■
náklady na Darzalex pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
náklady na Darzalex pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■

zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za nepľnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony/záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie DaraVTd v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie DaraVTd. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci A a B sa vyjadrili, že na Slovensku súčasná liečba MM nie je v súlade s najnovšími medzinárodnými odporúčaniami keďže chýbajú nové liečiva ako daratumumab. U lekárov pracujúcich s MM pacientmi môže nekategorizovanie Darzalexu podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Darzalexu na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie daratumumabu ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

LyL uvádza, že pacienti so závažnými neurologickými a pohybovými problémami môžu mať problém dochádzať na podanie preparátu do zdravotníckeho onkologického centra, nakoľko je to fyzicky namáhavé, je potrebný sprievod a pre pacienta je cestovanie finančne náročnejšie v porovnaní napr. s tabletkovou formou lenalidomidu, ktorú pacient užíva orálne doma.

Odborník B tiež uviedol, že liečba DaraVTd nemusí byť vhodnou možnosťou pre pacientov, ktorí by mali problémy s dochádzaním do centra na liečbu kvôli vzdialenosti, mobilite, alebo podpore príbuzných.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Daratumumab v rámci DaraVTd je podávaný v s.c. forme zdravotníckym pracovníkom. V polovici prípadov prebieha podávanie daratumumabu v rovnaký deň ako u bortezomibu. V druhej polovici podaní očakávame, že daratumumab si vyžiada dodatočnú návštevu pacienta v špecializovanom centre. Implementovanie DaraVTd tak vytvorí organizačnú záťaž v porovnaní s používaním VTd.

DaraVTd by v klinickej praxi malo nahradiť aj režim VCd, ktorý má najväčšie zastúpenie v súčasnosti. V režime VCd sa vyžaduje intravenózne podávanie cyklofosfamidu 1x týždenne. Daratumumab má oproti cyklofosfamidu v indukčnej liečbe výhodu kratšieho, s.c., podania, v konsolidačnej liečbe sa však cyklofosfamid užíva perorálne. Režim DaraVTd si vyžaduje celkovo viac podaní bortezomibu. Celkový vplyv na organizačnú záťaž preto implementácie DaraVTd v porovnaní s VCd považujeme za nejasný.

Liečba DaraVTd je spojená so zlepšením prežívania pacientov, dá sa preto očakávať celkovo vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia, sa má vykonať posúdenie vhodnosti liečby na jednom z piatich špecifikovaných pracovísk vykonávajúcich transplantácie. Liek môže predpísať hematológ alebo onkológ, pre úhrady liečby musí mať pacient dobrý výkonnostný stav (Karnofského skóre 100 - 60% alebo ECOG 0-2). Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborník B sa vyjadril, že by nové liečivo malo byť predpisované v centrách pre liečbu MM, v súlade s doterajšou praxou. Odborník A tiež potvrdil, že by liečivo mali predpisovať hematológovia v špecializovaných centrách, keďže majú s liečbou MM najviac skúsenosti.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

LyL uvádza, že opýtaní pacienti s daratumumabom nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Ak by došlo k tomu, že musia podstúpiť túto liečbu, ich očakávania by boli najmä v oblasti obnovenia životnej vitality, zlepšenia pohyblivosti a zmenšenia neurologických problémov.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborníci A a B sa vyjadrili, že aktuálne všetci novodiagnostikovaní pacienti s MM nemajú štandardne hrazenú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov.

Z vyjadrení LyL vyplýva, že pacienti, ktorí majú neurologické a pohybové problémy môžu mať problém dochádzať do špecializovaných centier. Dochádzanie na podanie liekov je nevyhnutné aj pri štandardnej liečbe. Predpokladáme preto, že časť tejto skupiny pacientov sa nedostáva k aktuálnemu štandardu liečby.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

LyL uvádza, že opýtaní pacienti s daratumumabom nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu DaraVTd na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v PFS však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s komparátormi.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by podľa LyL najmä mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiadúce účinky lieku. Ďalej je podľa OZ potrebné pacientom a blízkym vysvetliť, v čom im dané liečivo zlepší a skvalitní život; ako dlho bude nutné liečivo brať a aké sú míľniky a ciele liečby.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Daratumumab sa podáva dospelým pacientom. V prípade tehotenstva alebo plánovaného tehotenstva má lekár po konzultácii s pacientom rozhodnúť, či má byť daratumumab užívaný. Prípadné dojčenie má byť tiež lekárom a pacientom zvážené, keďže liečivo môže prejsť do materského mlieka a nie je známy jeho vplyv na dieťa. Ženy počas a 3 mesiace po liečbe daratumumabom majú užívať účinnú antikoncepciu. Zvýšená pozornosť má byť venovaná pacientom, ktorí prekonali vírus hepatitídy B, keďže daratumumab môže doceliť opätovnú aktivitu vírusu [10].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.

Autori: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Interná kontrola: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]

Odborník B: [REDACTED]

Pacientske organizácie: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Kozak D., Stanak M.; Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohohočetným myelómom v prvej línii, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 2A; 2022; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

-
- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Darzalex a jeho prílohy; ID konania 23648; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23648>.
- [2] UpToDate; Rajkumar V. et al.; Multiple myeloma: Overview of management; 2022; použité v 05/2022; v 05/<https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management>.
- [3] NCZI; Národný onkologický register Slovenskej republiky; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); použité v 05/2022; <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/summary-prehľad>.
- [4] DR; Zápis z advisory board final 3.3.2021 (zápis z konzultácie DR s panelom siedmych slovenských odborníkov na liečbu MM). Dokument predložený do verejnej časti kategorizácie; ID konania 23648;
- [5] NHS; Overview -Multiple myeloma; 06/2021; <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-myeloma/>.
- [6] Cancer Research UK; Myeloma survival statistics; použité v 05/2022; <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/survival#heading-Five>.
- [7] International Myeloma Foundation; International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma; 2021; <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>.
- [8] UpToDate; Rajkumar V. et al.; Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell transplantation; 2022; použité v 05/2022; <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-use-of-autologous-hematopoietic-cell-transplantation>.
- [9] Dimopoulos, M. A., et al. "Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Annals of Oncology 32.3; 2021; str. 309-322; <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/multiple-myeloma>.
- [10] EMA; Darzalex; použité v 05/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>.
- [11] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Darzalex; použité v 05/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_sk.pdf.
- [12] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Bortezomib Stada; použité v 05/2022; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=682651&dok_sec=7ad58e6935f8b929f56789f5a2593fd6
- [13] EMA; Thalidomide Celgene (previously Thalidomide Pharmion); použité v 05/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thalidomide-celgene>
- [14] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Velcade; použité v 05/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_sk.pdf.
- [15] EMA; Summary od product characteristics Neofordex; použité v 05/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neofordex-epar-product-information_en.pdf.
- [16] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan; použité v 05/2022; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=706867&dok_sec=abc51a3897101394a1c02b8e5fd458d7.
- [17] Dimopoulos, M. A., et al.; Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - Supplementary Material; Annals of Oncology 32.3; 2021; str. 309-322; <https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2020.11.014/attachment/39e08551-cde2-4513-9810-fe23db917647/mmc1.pdf>.
- [18] EMA; Písomná informácia pre používateľa – Darzalex; použité v 05/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_sk.pdf.
- [19] NICE; Daratumumab in combination for untreated multiple myeloma when a stem cell transplant is suitable; 02/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta763/chapter/1-Recommendations>.
- [20] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2022 – 30.6.2022; Časť B: Indikačné obmedzenia 1.6.2022 – 30.6.2022, použité v 05/2022; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202206>.
- [21] ClinicalTrials.gov; A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma (Cassiopeia); použité v 05/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02541383>.
- [22] SMC; daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®); použité v 05/2022; <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5707/daratumumab-darzalex-final-dec-2020docx-for-website.pdf>.

- [23] NICE; Single Technology Appraisal Daratumumab in combination for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is suitable [ID1510]: Committee Papers; 2021; použité v 05/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta763/evidence/appraisal-consultation-1-committee-papers-pdf-10953014367>
- [24] Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J, et al. Response-Adapted Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma: Results from the Multicenter Phase III GMMG-MM5 Trial; 2017; http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/400?sso-checked=true.
- [25] Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015; 29(8):1721-1729.
- [26] EMA; Assessment report – Darzalex; 2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0030-epar-assessment-report-variation_.pdf.
- [27] Moreau, P. et al.; Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study; 2019; <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673619312401>.
- [28] Moreau, P. et al.; VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial; 2016; <https://ashpublications.org/blood/article/127/21/2569/35189/VTD-is-superior-to-VCD-prior-to-intensive-therapy>.
- [29] EMA; Assessment report – Extension – Darzalex; 2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-x-0032-epar-assessment-report-extension_en.pdf
- [30] Goldschmidt, H., et al.; Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial; 2020; <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0724-1>.
- [31] Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku; použité v 05/2022; ID 15491; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/15491>.
- [32] NICE; Appraisal consultation 2 committee papers [ID1510]; 2021; použité v 05/2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta763/evidence/appraisal-consultation-2-committee-papers-pdf-10953014368>
- [33] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2022 – 31.5.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 05/2022; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202205>.
- [34] NICE; Resource impact report: Daratumumab in combination for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is suitable (TA763); 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta763/resources/resource-impact-report-pdf-10953156925>.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka B

Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombináciach na liečbu novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu

Indikácia A: v kombinácii s borteomibom, talidomidom a dexametazónom (**DaraVTd**) na liečbu pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT).

Indikácia B: s borteomibom, melfalanom a prednizónom (**DaraVMP**) na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na ASCT.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uved'te):

Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. dĺžka prežívania bez progresie ochorenia a bez potreby zmeniť chemoterapiu dĺžka celkového prežívania- prínos liečby ku celkovému prežívaniu kvalita života pacienta 2. zlepšenie ochorenia cca o 25 % a viac zastavenie ďalšej progresie ochorenia 3. významne zlepšuje prežívanie bez progresie, poskytuje kontrolu nad ochorením
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. nedisponujem údajmi za celé Slovensko v rámci nášho centra na liečbu novými liekmi je to mesačne cca 2-3 pacienti 2. čo sa týka efektivity, tá by mala byť efektívna u všetkých indikovaných pacientov, ale nebola by vhodná pre tých, ktorí by mali problémy s dochádzaním do centra na liečbu kvôli vzdialenosti, mobilite, alebo podpore príbuzných – infúzia v centre raz týždenne
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nad rámec SPC liečivo v našom centre nie je používané
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Ochorenie je diagnostikované buď u spádového hematológa, väčšinou v okresných ambulanciách a následne je pacient odoslaný na liečbu do nášho centra, ○ alebo je v spáde vyslovené podozrenie na myelóm na základe biochemických vyšetrení a na dodiagnostikovanie a liečbu je odoslaný do nášho centra, ○ alebo je často ochorenie zachytené v rámci operačného zákroku na ortopedickom, alebo neurochirurgickom pracovisku pri riešení tumorózných prejavov myelómu, následne je preložený na našu kliniku ○ alebo, najmenej často, je zachytený myelóm u nefrológa pre akútne obličkové zlyhanie, ako prvý prejav ochorenia 2. V prvej línii je najčastejšie používaný režim: ○ bortezomib, cyklofosamid a dexametazon s následnou autológou transplantáciou kmeňových buniek, alebo bez transplantácie

	- o pri obličkovom zlyhavaní režim s bortezomibom, doxorubicinom a dexametazonom, - o u pacientov s komorbiditami režim s bendamustinom a dexametazonom 3. Národné štandardy nie sú, ale riadime sa odporúčaniami Slovenskej myelómovej skupiny z roku 2018, ktoré by mali byť tento rok aktualizované a snažia sa kopírovať odporúčania aspoň Českej myelómovej skupiny (CMG), ale nedosahujú ich úroveň, tak ako nedosahujú úroveň medzinárodných odporúčaní (napr. ESMO)... nie je možné sa nimi riadiť, pretože na Slovensku nie je väčšina liečebných postupov dostupná pre kategorizačné a indikačné obmedzenia. V možnostiach liečby zaostávame aj za okolitými krajinami, nielen za Európou a svetom. 4. V následnej liečbe v druhej línii sú využívané režimy na báze lenalidomidu a dexametazonu, alebo bendamustinu a dexametazonu, alebo bortezomibu a dexametazonu. V tretej línii režimy na báze daratumumabu + bortezomibu + dexametazonu, alebo RDI režim: lenalidomid, ixazomib a dexametazon V 4. línii pomalidomid + dexametazon, alebo karfilzomib + dexametazon
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Hodnotené liečivo indikujú a predpisujú lekári Kliniky hematológie a onkohematológie s atestáciou z odboru Hematológia a transfuziológia v rámci nášho centra, a to pre pacientov celého Košického, ale aj väčšiny Prešovského kraja
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Všetci novodiagnostikovaní pacienti v súčasnosti nemajú prístup k hodnotenej indikácii
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Implementácia liečiva daratumumab prispeje k zlepšeniu liečebných výsledkov u novodiagnostikovaných pacientov s MM stiahnutie daratumumabu by naďalej diskriminovalo slovenských pacientov s MM
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť	Liečivo by malo byť naďalej predpisované v centrách pre liečbu Mnohopočetného myelómu novými liekmi

predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Výber liečebnej kombinácie ku daratumumabu má byť v kompetencii indikujúceho špecialistu, tzv. či Dara - VMP, Dara- VTd alebo Dara + iná kombinácia (napr. Dara- RD, ktorá je ešte účinnejšia). Klinická a laboratórna heterogenita pacientov je veľmi veľká a nie je možné „napasovať“ všetkých pacientov do dvoch terapeutických možností • v prvej línii nám chýba režim VRD, ktorý je štandardom v Európe aj vo svete, dokonca aj RD v prvej línii sa u nás využíva veľmi málo pre indikačné obmedzenia zo strany ZP (len pre pacientov s polyneuropatiou!) • najčastejšie používané režimy , napr. VCD, VTD alebo VMP sú prekonané účinnejšími režimami, ktoré na Slovensku nie sú dostupné u novodiagnostikovaných pacientov a používajú sa v pokročilejších fázach ochorenia (Dara -Vd, Dara-RD, Dara-VRd, RDI, RCD, RD, Dara, pomalid) , kde už účinnosť nových liekov klesá, preto nie je využitý ich terapeutický potenciál, ktorý je dokázaný pri skoršom použití. S každou podanou chemoterapiou, ktorá nie je dosť účinná, stúpa pool rezistentných buniek, čo vedie k tomu, že pacient má tzv. R/R ochorenie – relabujúce/rezistentné ochorenie, vyžadujúce ďalšiu a ďalšiu líniu liečby (viac ako 90% slovenských pacientov). • Pacient tak podstupuje miesto jednej účinnej línie liečby niekoľko menej účinných(priemer na Slovensku sa odhaduje na 6 línii) , čo je v konečnom dôsledku finančne oveľa náročnejšie a bez požadovaného efektu.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • absolútne zlá dostupnosť nových liekov pre pacientov s MM v SR • zle nastavený timing jednotlivých režimov • viď vyššie	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombináciach na liečbu novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu

Indikácia A: v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (**DaraVTd**) na liečbu pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT).

Indikácia B: s bortezomibom, melfalanom a prednizónom (**DaraVMP**) na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na ASCT.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	Lekár – docent
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uved'te):
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Hlavný investigátor prebiehajúcej klinickej štúdie u RR pacientov s MM sponzorovanej konkurenčným výrobcom; platené konzultácie relevantnými držiteľmi registrácie; platené prednášky;
Zdravotný problém a opis liečiva	

B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Dĺžka prežívania bez progresie (PFS), dĺžka celkového prežívania (OS), dosiahnutá hĺbka liečebnej odpovede, kvalita života, toxicita liečby 2. Lepšie PFS ako súčasné štandardy v liečbe. 3. V súčasnosti podľa aktuálnych EHA-ESMO guidelines sú v skupine pacientov nevhodných na transplantáciu (TKB) odporúčané liečebné režimy, kde jednoznačný klinický prínos má režim DRd: a) DRd režim (daratumumab, lenalidomid, dexametazon)mPFS 62 mesiacov b) VRd režim (bortezomib, lenalidomid, dexametazon).....mPFS 41 mesiacov (≥ 65 rokov – 34 mesiacov) c) D-VMP (dara, borte, melfalan, prednison).....mPFS 36 mesiacov Pre pacientov vhodných na TKB sa odporúčajú režimy: a) VRd + TKB + udržiavacia liečba lenalidomidom.....mPFS 52 mesiacov b) D-VTD (dara, borte, talidomid, dexametazon) + TKB + udržiavacia liečba lenalidomidom (v rámci klinickej štúdie CASSIOPEIA bola podávaná udržiavacia liečba daratumumabom, zatiaľ EMA neschválila, indukcia D-VTD spolu s udržiavacou lenalidomidom v klin. štúdiách nezhodnotená).
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Ročne je v SR diagnostikovaných cca 300 pacientov s novoizisteným mnohopočetným myelómom (100 pacientov vhodných na TKB, 200 pacientov nevhodných na TKB). Výber liečebného režimu v indukcii je p. EHA-ESMO guidelines – individuálny prístup. 2. Prístup ku každému pacientovi je individuálny – vek, komorbidity, možnosti a skúsenosti pracoviska, preferencie pacienta, dostupné možnosti v krajine.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Kombinácia D-VMP, D-VTD ako aj D-Rd je uvedená v SPC. Kombinácia D-CyBorD (dara, cyklofosfamid, borte, dexametazon) – u pacientov s amyloidózou v rámci SPC.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Lekár 1.kontaktu (všeobecný lekár, nefrológ, reumatológ, ortopéd..) odošle pac. k rajónnemu hematológovi, ten pri podozrení na myelóm odošle pacienta do centra. 2. Komparátori v 1.línii: Pac. vhodný na TKB (režim CVD – cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon, režim BDD – borte, doxorubicin, dexametazon, režim VTD – borte, talidomid, dexametazon) Pac. nevhodný na TKB (režim VMP – borte, melfalan, prednison, režim CVD senior, režim Rd – lenalidomid, dexametazon) 3. Existujú spoločné guidelines Českej a Slovenskej myelómovej skupiny z roku 2018, koncom roka 2022 sa pripravuje updatovaná verzia 4. Následná - 2.línia liečby - možnosti: a) inovatívne lieky – väčšina nekategorizovaná v SR aj napriek ich schváleniu EMA, neliečime podľa aktuálnych guidelines, inovácie

	sú dostupné až v 3.a 4.línii – kde efekt minimálny s mPFS menej ako 12 mesiacov b) inovatívne lieky dostupné iba u pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou (predstavuje 20% pacientov) – režim IRd (ixazomib, lenalidomid, dexametazon) c) u 80% pacientov používame v SR: režim Rd (lenalidomid, dexametazon) alebo retreatment bortezomibom – insuficientné režimy v r.2022! Doplnenia na základe následnej e-mailovej komunikácie ku SK štandardu liečby (spracované NIHO): • Režim BDD používame u pacientov so vstupne závažnou renálnou insuficienciou, predstavuje cca 10% podielu u NDMM. Je uvedený v predchádzajúcich ESMO guidelines z r.2017. Súčasný EHA ESMO odp. z r.2021 ich už neudávajú, avšak nakoľko dostupnosť režimov z aktuálnych guidelines je výrazne limitovaná, v Slovenskej praxi sa vieme skôr odvolať na guidelines z r. 2017. • Režim Rd predstavuje v 1.línii cca do 10% pacientov (výstupy z RMG registra - Register Monoklonálnych Gamapatií za centrum KHaT Bratislava). Podiel tohto režimu by mal v nasledujúcich rokoch rásť. V súčasnosti nás limituje indikačné obmedzenie lenalidomidu (môžeme ho podávať iba ak pacient nie je vhodný na liečbu bortezomibom a má neurológom verifikovanú polyneuropatiu, toto indikačné obmedzenie však vzniklo pred niekoľkými rokmi a v súčasnej dobe je po medicínskej stránke neopodstatnené!). Ako odborná hematologická spoločnosť sme sa už koncom roka 2021 obrátili na kategorizačnú komisiu so žiadosťou o zrušenie týchto indikačných obmedzení, nakoľko na ich základe nemôžeme pacienta adekvátne v SR liečiť. Nemôžeme tým pádom použiť ani režim VRd (bortezomib, lenalidomid, dexametazon) - ktorý je v skupine pacientov nevhodných na TKB odp. v aktuálnych EHA ESMO guidelines. Ide pritom o plne generický režim, s vysokým cost benefitom (VRd režim má mPFS 41 mesiacov, režim Rd - mPFS 29 mes., bortezomibové režimy - najčastejšie používané majú mPFS 18-24 mesiacov). • Režim režim VRd u pac. vhodných na TKB nemá EMA registráciu, ale je odporúčaný v EHA-ESMO guidelines. • Režim VRd u pacientov nevhodných na TKB - nie je na SK používaný, z dôvodu, že síce ide o EMA schválenú indikáciu, uvedenú v SPC lieku, ale na SK ju nemôžeme používať z dôvodu indikačného obmedzenia lieku lenalidomid (čo vzniklo okolo roku 2010). Už vyše pol roka ako odborná spoločnosť sa pokúšame toto vyriešiť, aby sme mohli našim pacientom dávať oveľa účinnejší režim (kombináciu VRd), ktorý má v súčasnosti už plne generickú náhradu, s významným benefitom na PFS a zároveň šetriacim účinkom na verejné zdravotné poistenie - oddaľuje potrebu inovácií. Máme informáciu od kolegov z ČR (kde je tento režim VRd dostupný), že je používaný u 60-70% pacientov nevhodných na TKB. • Udržiavacia liečba lenalidomidom nie je v SR používaná, opakované z toho istého dôvodu - indikačné obmedzenia lenalidomidu, ktoré sú nadradené SPC lieku. Snažíme sa ako odborníci o úpravu týchto indikačných obmedzení, zatiaľ žiaľ neúspešne. Pacienti, ktorí po TKB dostávajú udržiavaciu liečbu
--	---

	majú dvojnásobne dlhší mPFS (52,8 vs. 23,5 mes.) podľa McCarthy PL et al. 2017. Vek novodiagnostikovaného pacienta MM na Slovensku podľa RMG registra: celkovo u všetkých pacientov je medián 64 rokov, pri skupine pacientov vhodných na transplantáciu je medián 58 rokov.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Daratumumab – firma Janssen Komparátorom daratumumabových režimov v 1.línii (D-VTD alebo D-VMP) je režim VRd – režim založený na plne generických liekoch s perspektívou znižovania ceny v rámci krajín EÚ, alebo režim DRd – najúčinnjší režim v 1.línii Všetky uvedené liečebné možnosti sú v SR nedostupné – neliečime podľa aktuálnych európskych guidelines
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V SR nie sú pacienti liečení podľa aktuálnych EHA-ESMO guidelines z r.2021. V SR bola 12-ročná stagnácia v kategorizácii inovatívnych liekov v mnohopočetnom myelóme (kategorizácia lenalidomidu v r.2007, potom až daratumumab v r.2019!). V SR je potrebné posilniť a zlepšiť liečbu pacientov v 1. a 2.liečebnej línii.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	V Európe sa liečba myelómu riadi p. EHA-ESMO guidelines (Dimopoulos et al., Annals of Oncology 2021). Je potrebné implementovať do liečby nielen režimy na báze D-VTD a D-VMP, ale aj VRd režim – plne generický režim, ako aj iné inovácie: napr. DRd režim, KRd režim (SR je jedna z 3 krajín EÚ kde stále nemáme dostupný režim s karfilzomibom) alebo PVD režim (pomalidomid, bortezomib, dexametazón).
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ v centre – ktorý má s liečivom najväčšie skúsenosti, má najviac odličených pacientov
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	- Nízka dostupnosť inovácií na Slovensku - Chýbanie inovácií v 1. a 2.liečebnej línii - Pacienti v SR nie sú liečení p. aktuálnych európskych odporúčaní
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: - Je potrebné zmeniť celý koncept liečby myelómu na Slovensku, kde sme zažili viac ako dekádu stagnácie v liečbe. V súčasnosti dostupnými liečebnými možnosťami vieme predĺžiť celkové prežívanie na 8-10 rokov, a tieto údaje sa príchodom nových liekov predlžujú. - Je potrebné do budúcnosti využívať generických náhrad liekov – tlak na znižovanie ceny, čo vie ušetriť liečebné náklady, ktoré možno presunúť do inovácií, aby mali pacienti dostupnú liečbu na Európskej úrovni.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombináciach DaraVTd a DaraVMP na liečbu novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme vám pomohli vyjadriť váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Krátky opis organizácie	Sme združením pacientov a príbuzných, ktorým do života vstúpila rakovina krvi. Naše skúsenosti s liečbou vkladáme do našej úprimnej snahy pomôcť pacientom od začiatku ich diagnostiky a liečby, počas nej a aj po tom, čo aktívna liečba končí. Združenie vzniklo v roku 2006 a poskytuje medicínsku poradňu, patientsku poradňu, platformu na vzájomnú výmenu skúseností medzi pacientami a príbuznými, vzdelávanie, zastupovanie práv, potrieb a preferencií pacientov. www.lyl.sk
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Aktuálny člen správnej rady patientskej organizácie, ktorá má viac ako 40% ročného rozpočtu financovaný priemyslom. V minulosti prezident patientskej organizácie, ktorá má viac ako 40% ročného rozpočtu financovaný priemyslom.

Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Telefonické rozhovory podľa oblastí v tomto dotazníku.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Ak porovnáte život bez choroby s terajším životom, zmenil sa váš život? Bola tato zmena tak výrazná, že ste potrebovali vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Opýtaní pacienti všetci uviedli, že najzásadnejšou zmenou v živote pred ochorením a teraz bol veľký pokles miery pohyblivosti a vitality. Pred ochorením viacerí ešte pracovali a plánovali pracovať aj v dôchodkovom veku, avšak s nástupom ochorenia boli nútení sa svojej práce vzdať. Rovnako sa vzdali aj plánov na aktívne stárnutie, cestovanie, turistiku. Pacienti vyhľadali pomoc v našom združení, nakoľko potrebovali poradiť ako zvládať svoj život spoločensky, rodinne s trvalými obmedzeniami ako únik moču, stolice, neustálou únavou a pod.
H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.	Pacientov sprevádzali na vyšetrenia ich partneri/partnerky, nakoľko by to sami nezvládli kvôli závratom, slabosti, obmedzeniam v pohyblivosti. "Mám strach chodiť sama do mesta na nákupy a pod, pretože som raz odpadla na ulici a museli mi pomáhať cudzí ľudia" pacientka s myelómom, 62r. "Manželka sa okrem mňa 3 dni v týždni stará aj o nášho ročného vnúčika, mne dopredu navarí, pripraví bielizeň a pod., aby som to sám v dome zvládol." pacient s myelómom, 63r. Opýtaní pacienti mali svojich partnerov v skorom dôchodkovom veku, kedy sú ešte veľmi aktívni, majú na starostli aj iných členov rodiny, domácnosti. Dôchodok je obdobie, kedy už človek nemusí zvládať obrovskú pracovnú záťaž a je na mieste oddych. V prípade príbuzných pacientov to neplatí, nakoľko celotýždňová starostlivosť o niekoľkých členov rodiny a domácnosti sa vyrovnáva plnému pracovnému nasadeniu, akurát s rozdielom, že životné sily už na takýto nápor nepostačujú.
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Pacienti pociťovali príznaky ochorenia už 1-3 roky pred diagnostikovaním. Samotná diagnostika trvala do 6 mesiacov. Pacienti navštívili najmä neurológiu, pľúcnu ambulanciu, kardiologickú ambulanciu, gastroenterologickú amb

D0017 Ak máte skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku, aké sú vaše skúsenosti?  <i>*Ak skúsenosti s liečivom nemáte, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	Opýtaní pacienti nemali s predmetným liečivom skúsenosti.
C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré máte, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vnímate ako riziko?	Nemôžeme posúdiť riziko samotného liečiva. Avšak môžeme povedať, že ak by liečivo malo spôsobiť zhoršenie neurologických, kardiologických a pohybových problémov a zásadne tým ovplyvniť kvalitu života týkajúcu sa najmä pohybu a samoobslužnosti, je na zvážení podrobnejšie analyzovať benefity liečiva.
H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa vás potrebné komunikovať pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?	Najmä by mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiadúce účinky lieku. Je potrebné pacientom a blízkym vysvetliť, v čom im dané liečivo zlepší a skvalitní život. Ako dlho bude nutné liečivo brať a aké sú mílniky a ciele liečby.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu?	Pacienti so závažnými neurologickými a pohybovými problémami by mohli mať problém dochádzať každý týždeň na podanie preparátu do zdravotníckeho onkologického centra, nakoľko je to fyzicky namáhavé, je potrebný sprievod a aj finančne náročnejšie v porovnaní napr. s tabletkovou formou lenalidomidu, ktorú pacient užíva orálne doma.
Spoločenské aspekty liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Opýtaní pacienti nedokázali posúdiť.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre	Opýtaní pacienti nedokázali posúdiť, keďže nemajú skúsenosť.

pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?	Ujmy pre opatrovateľov sú na strane časovej náročnosti pri sprevádzaní pacienta raz týždenne do zdravotníckeho centra na podanie infúzie, ktoré môže trvať niekoľko hodín.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.	
Hlavná správa	
Prosím prečítajte si všetky vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z vašich odpovedí. Ak je to pre vás ťažké, požiadajte niekoho z vášho blízkeho okolia, aby si prečítal vaše odpovede a pomohol vám s naformulovaním 5 hlavných bodov. • Myelómoví pacienti po vypuknutí ochorenia zásadne stratili vitalitu a pohyblivosť. • Často sa u nich vyskytuje únava a polyneuropatie. • Potrebujú pri vyšetreniach a podávaní liečby sprievod, najčastejšie partnerom. • Pacientom v rannom dôchodkovom veku chýba aktívny život a práca.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva daratumumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 4 výziev na súčinnosť. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na súčinnosť číslo 1

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 03.05.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 09.05.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Predloženie detailných výsledkov klinickej štúdie CASSIOPEIA s médianom sledovania 44,5 mesiaca (dáta s 44,5 m. sledovaním boli dodané v NICE v procese hodnotenia liečiva v Anglicku).	DR poskytol požadované výsledky. Vzhľadom na to, že výsledky ešte neboli publikované, DR požadoval, aby inštitút najnovšie dáta ďalej nepublikoval.	Odpoveď akceptujeme. Informovali sme DR, že použité výsledky vo verejnom dokumente začneme, pričom v neverejnej časti (ktorá je k dispozícii pre členov kategorizačnej komisie), budú všetky dáta nezačiernené.
<u>Avizovaný potenciálny bod budúcej výzvy:</u> Zmena typu ekonomického modelu z dôvodu nezrelosti dát. (V rámci podania v anglickom NICE bol model s priamou extrapoláciou použitý iba v alternatívnom scenári. Ako základný model bol v NICE akceptovaný model založený na MRD stave pacientov.)	DR odôvodnil nepoužitie modelu založeného na MRD statuse tým, že sa na Slovensku v klinickej praxi nepoužíva pre rozhodovanie o liečbe pacienta. V druhom argumente DR konštatoval, že NICE model v sebe zahŕňal aj udržiavaciu liečbu lenalidomidom, ktorý nie je v tejto indikácii na Slovensku hrađený.	Odpoveď neakceptujeme. Argumenty považujeme za nerelevantné. Aj NICE konštatuje, že MRD status sa v pri rozhodovaní v klinickej praxi nepoužíva. To však neovplyvňuje možnosť použiť model s MRD statusom na projektovanie prínosu daratumumabu. Nezahrnutie udržiavacej liečby lenalidomidom považujeme za relatívne ľahko upraviteľné nastavenie aj v MRD modeli a tak isto to nie je dôvod pre nepoužitie tohto typu modelu. Pre dôvody uvedené v časti 5.2.1 však akceptujeme použitie predloženého typu modelu.
<u>Avizovaný potenciálny bod budúcej výzvy:</u> Zapracovanie novších výsledkov CASSIOPEIA (pri dĺžke sledovania 44,5 mesiaca) do ekonomického modelu.	DR avizoval, že začal podnikáť ďalšie kroky pre aktualizáciu globálneho modelu.	Odpoveď akceptujeme.
<u>Avizovaný potenciálny bod budúcej výzvy:</u> Nefunkčnosť predloženého ekonomického modelu. Pri úvodnom testovaní modelu bolo zistené, že model sa stáva nereagujúcim a vedie k zlyhaniu Excelu aj pri jednoduchej zmene vstupných nákladov.	DR konštatoval, že pri práci s modelom nezaznamenal významné zlyhania Excelu. Model opakovaně nahral do neverejnej časti portálu kategorizácie.	Odpoveď akceptujeme. Model často pri opakovaných zmenách zlyhá a je potrebné ho znova otvoriť. Hodnotenie však bolo možné realizovať.
<u>Avizovaný potenciálny bod budúcej výzvy:</u> Predložený ekonomický model pracuje s VBA kódom aj pri prepočte výsledku, čo nie je štandardom v predkladaných modeloch pre účely kategorizácie. Podrobné vysvetlenia	DR konštatoval, že VBA kód bol zapracovaný na globálnej úrovni a na lokálnej úrovni nie je možné meniť jeho štruktúru.	Odpoveď akceptujeme. Počas hodnotenia neboli zistené odchýlky medzi viditeľným prepočtom na karte „engine“ a prepočtom cez VBA kód. Predložený model je však neštandardne náročný na verifikáciu

ku VBA kódu pre sprehľadnenie kontroly modelu môžu byť potrebné ak aj aktualizovaný model bude fungovať na rovnakom princípe		a existuje riziko, že v dostupnom čase neboli niektoré nedostatky nájdené.
--	--	--

Výzva na súčinnosť číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 12.05.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 19.05.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Predložiť aktualizovaný ekonomický model, v ktorom budú použité dáta zo štúdie CASSIOPEIA s mediánom sledovania 44,5 mesiaca.	DR predložil aktualizovaný model obsahujúci dáta pri 44,5 mesačnom sledovaní.	Odpoveď akceptujeme.
Predložiť aktualizované nepriame MAIC porovnanie s komparátorom VCD, v ktorom budú použité výsledky zo štúdie CASSIOPEIA s mediánom sledovania 44,5 mesiaca. Výsledok je nutné zakomponovať do aktualizovaného modelu.	DR nepredložil najnovšie MAIC porovnanie. Odôvodnil to tým, že aktualizáciou nedisponuje.	Odpoveď akceptujeme. Ako je diskutované v časti 4.4.2, nezpracovanie najnovších dát predstavuje neistotu, neočakávame však, že by aktualizácia porovnania negatívne ovplyvnila výsledok nákladovej efektívnosti Darzalexu.
Doplniť použité výbery a odôvodnenie výberov kriviek pre parametrizáciu OS a PFS do FER pre najnovšie dáta. V prípade zvolenia kombinovaného modelu je potrebné testovať predpoklad proporcionálneho rizika. Pri výbere parametrizácie je nutné predložiť porovnanie bežne používaných možností parametrizácií cez AIC a BIC hodnoty spolu s vizuálnym porovnaním v grafoch PFS a OS. Je nutné, aby grafy obsahovali aj K-M krivku a boli k dispozícii priamo v modeli.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Sfunkčniť dropdown výbery v bunkách modelu. Bunky, ktoré sú v modeli označené ako poskytujúce dropdown menu ho v predloženom modeli nemajú a je potrebné do nich ručne napísať požadované vstupné hodnoty	DR čiastočne sfunkčnil dropdown výbery.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na súčinnosť číslo 3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 27.05.2022	Dátum odpovede: 03.06.2022	
Predložiť analýzu senzitivity k dodanému modelu.	DR predložil analýzu senzitivity.	Odpoveď akceptujeme
Do modelu zakomponovať dekrementy kvality života z dôvodu nárastu veku (kvalita života má byť závislá od veku pacienta v cykloch modelu).	DR predložil aktualizovaný model, do modelu zapracoval dekrementy kvality života.	Odpoveď neakceptujeme. Do modelu nebola korektne zapracovaná úprava utilít o vek pacienta, čo zásadne zvýhodňovalo rameno DaraVTd. Model sme preto pre potreby hodnotenia upravili (viac v časti 5.2.5).

Výzva na súčinnosť číslo 4

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 01.06.2022	Dátum odpovede: 7.6.2022	
Vysvetliť výpočet odhadovaných počtov pacientov liečených DaraVTd v indikácii TE MM. Počty pacientov sa zdajú byť nereálne nízke a nábeh DaraVTd pomalý. Vo výzve boli poskytnuté aj odôvodnenia diskutované v časti 6.3.1.	DR v odpovedi ukázal spôsob odvodenia odhadu pacientov z budúcej incidencie. DR predpokladá, že DaraVTd nahradí najmä režim VTd. Postupne bude DaraVTd čiastočne nahrádzať aj VCd režim a v 6. roku po zaradení nahradí 35% jeho podielu. DR nízke nahradenie VCd odôvodnil potrebou schvaľovania talidomidu (keďže nie je v ZKL) a argumentáciou, že u časti pacientov talidomid nie je pre nežiadúce účinky vhodnou alternatívou.	Odpoveď akceptujeme čiastočne, viac v časti 6.3.2.