Národný inštitút
pre hodnotu
a technológie
v zdravotníctve

Hodnotenie
č. 2C /2022

Liečivo daratumumab (Darzalex) v subkutánnom spôsobe podania v monoterapii alebo v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v tretej alebo štvrtej línii

Skrátené hodnotenie špecifického prípadu lieku

Číslo žiadosti:
23648

ATC skupina:
L01XC24 (L01FC01)

ŠÚKL kód:
4908D

Publikované dňa:
29. 07. 2022

Aktualizované dňa:
16. 09. 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: 2C /2022

Obsah

Obsah 3
Záver odborného hodnotenia 4
Časový prehľad priebehu hodnotenia ..... **Chyba! Záložka nie je definovaná.**
1. Predmet hodnotenia 6
1.1. Výskumné otázky 6
2. Metóda 6
2.1. Výkumné podotázky 6
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia 6
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza 7
3. Úvod 8
3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie 8
3.1.1. Predmetná hodnotená indikácia a cieľová populácia 8
3.1.2. Charakteristika ochorenia 8
3.1.3. Cesta pacienta 9
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie 9
3.2.1. Opis technológie (B0001) [1] 9
3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) 10
3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [1] 10
3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [1] 10
3.2.5. Požadovaná úhrada (A0021) [1] 10
3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) 10
4. Hodnotenie klinického prínosu 11
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti 12
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti 12
5.2. Výsledok podľa DR 12
5.3. Výsledok podľa NIHO 12
5.4. Vyjadrenie k pôvodným návrhom MEA 13
6. Hodnotenie analýzy dopadu na rozpočet 15
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 16
8. Zdroje 18

Tabuľky

Tabuľka 1: Predpokladané počty pacientov liečených Darzalexom v indikáciách, ktoré sú predmetom tohto hodnotenia 8
Tabuľka 2: výsledky farmakoekonomickej analýzy pre DVd podľa DR 12
Tabuľka 3: výsledky farmakoekonomickej analýzy pre monoterapiu daratumumabom podľa DR 12
Tabuľka 4: výsledky farmako-ekonomickej analýzy pre DVd podľa NIHO 13
Tabuľka 5: výsledky farmako-ekonomickej analýzy pre monoterapiu daratumumabom podľa NIHO 13

Použité skratky

CMA	Cost minimization analyses - Analýza minimalizácie nákladov
DR	Držiteľ registrácie
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
i.v.	Intravenózna
LyL	Lymfoma a Leukémia Slovensko
MEA	Managed entry agreement - Dohoda o riadenom vstupe na trh
MM	Multiple myeloma - Mnohopočetný myelóm
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
s.c.	Subkutánna
SPC	Súhrnne charakteristických vlastností lieku
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotné poisťovne

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 subkutánnom spôsobe podania v monoterapii alebo v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (DaraVd) na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v tretej alebo štvrtej línii, pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady v kombinácií DaraVd na maximálne [redacted] eur za balenie, čo predstavuje zľavu [redacted]% a pri monoterapii na maximálne [redacted] eur, čo zodpovedá zľave vo výške [redacted]% oproti navrhovanej maximálnej úhrade Darzalexu vo verejnej lekárni. Uvedené výšky úhrady považujeme za maximálne možné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

Odôvodnenie

- Liečivo daratumumab je aktuálne zaradené v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) v intravenóznej (i.v.) forme podania dávkovanej v závislosti od hmotnosti pacienta pre použitie v 3. alebo v 4. línii pri liečbe mnohopočetného myelómu v monoterapii alebo v kombinácii s bortezomibom a dexametázonom (v závislosti od ďalších indikačných podmienok). Držiteľ registrácie (DR) žiada o zaradenie daratumumabu vo fixnej dávke v subkuntánnej (s.c.) forme podania.
- EMA konštatovala non-inferioritu s.c. podania daratumumabu oproti i.v. podaniu. Výrazne kratšie podávanie liečby pri s.c. forme je považované za benefit pre pacienta. Pri s.c. podávaní sa tiež dá očakávať nižší výskyt nežiadúcich účinkov súvisiacich s podaním. Očakávame preto, že s.c. forma dosiahne v klinickej praxi najmenej rovnaké klinické benefity ako i.v. forma.
- DR pre preukázanie nákladovej efektívnosti predložil analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost minimization analysis, CMA). Vo farmako-ekonomickom rozbore DR predpokladal úhrady za i.v. balenia lieku Darzalex podľa zoznamu kategorizovaných liekov a za s.c. formu podľa navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekárni vo výške 5 034 eur.
- **DR pri CMA nezohľadnil existenciu dohôd so zdravotnými poisťovňami (z angl. managed entry agreemetns, MEA) pri i.v. baleniach lieku z roku 2019, ktoré v praxi vedú k nižším nákladom na pacienta, ako predpokladal DR. Pri zohľadnení podmienok týchto MEA, daratumumab v s.c. podaní nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**

  Aby Darzalex bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z,, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur za balenie v kombinácii DaraVd, čo predstavuje zľavu [redacted]% a pri monoterapii na maximálne [redacted] eur, čo zodpovedá zľave vo výške [redacted]%. Pri splnení týchto podmienok nebude viesť zaradenie s.c. balenia Darzalex k novým nákladom pre verejné zdravotné poistenie.

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.).

Aktualizácia dokumentu

Dokument bol aktualizovaný v 09/2022, ako reakcia na pripomienky DR k hodnoteniu v tejto indikácii. Upravená verzia hodnotenia už v odporúčaní rozlišuje medzi liečbou v kombinácii DaraVd a liečbou v monoterapii.

Aktualizované časti dokumentu:

- Záver odborného hodnotenia
- Časový prehľad hodnotenia
- Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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
Vydanie odporúčania	Prvá verzia: 29.07.2022; aktualizácia: 16.9.2022
Celkové trvanie hodnotenia	Od prvého začiatku plynutia lehoty: prvá verzia: 127 dní; aktualizácia: 176 dní Od rozhodného začiatku plynutia lehoty: Prvá verzia: 21 dní; aktualizácia: 70 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-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva daratumumab?

2. Metóda

Aplikujeme skrátené hodnotenie špecifického prípadu lieku z dôvodu, že v predmetných indikáciách je už daratumumab na Slovensku kategorizovaný v i.v. forme podania. EMA konštatovala non-inferioritu daratumumabu v s.c. forme podania k i.v. forme, podanie s.c. poskytuje tiež dodatočné výhody v podobe kratšieho času podania a nižšieho výskytu nežiadúcich účinkov súvisiacich s podaním. Veľkosť prínosu s.c. formy podania preto považujeme za najmenej rovnakú ako i.v formy. V skrátenom hodnotení sa zameriavame na hodnotenie analýzy minimalizácie nákladov v otázke, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

2.1. Výkumné podotázky

Na skrátené hodnotenie špecifického prípadu lieku boli použité vybrané výskumné podotázky z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré sú uvedené v jednotlivých kapitolách hodnotenia. Z dôvodu nehodnotenia klinického prínosu, etických, organizačných, sociálno-pacientskych a právnych aspektov boli v jednotlivých kapitolách tieto otázky vynechané.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Časti úvodu z NIHO hodnotenia 2 A a 2 B.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje);

Hodnotenie klinického prínosu

- Z dôvodu skráteného hodnotenia špecifického prípadu žiadosti o kategorizáciu neprebehlo štandardné hodnotenie klinického prínosu. Prínos je predpokladaný v identickej výške ako pri i.v. forme na základe EMA konštatovania non-inferiority.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Z dôvodu skráteného hodnotenia špecifického prípadu žiadosti o kategorizáciu nových síl už kategorizovaného neprebehlo štandardné hodnotenie etických, organizačných, sociálno-pacientskych a právnych aspektov.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

- Z dôvodu skráteného hodnotenia špecifického prípadu žiadosti o kategorizáciu nebol vykonaný štandardný prehľad literatúry ani štandardná analýza a syntéza klinických a ekonomických dát.

Vysvetlenie ku používaniu začiernenia 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 privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené 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 hradeným na Slovensku (DR si neohrozí 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 zamedzenie 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 začiernenie 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie 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 technológie

Zdravotný problém a súčasné použitie technológie (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) [1]
DR požaduje úhradu lieku Darzalex v s.c. spôsobe podania v monoterapii alebo v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v tretej alebo štvrtej línii. DR na základe publikácie Ondrušová M., et al. [3] predpokladá, že 410 pacientov s MM je ročne liečených v 3. a vyššej línii. Odhadované počty pacientov liečených Darzalex z podania DR uvádzame v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: predpokladané počty pacientov liečených Darzalexom v indikáciách, ktoré sú predmetom tohto hodnotenia

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
RR MM kombinovaná liečba						
začínajúci	37	107	110	114	116	119
pokračujúci z predchádzajúceho obdobia	80	93	118	132	141	145
spolu	117	200	228	246	257	264
RR MM monoterapia						
začínajúci	3	9	9	9	9	9
pokračujúci z predchádzajúceho obdobia	4	6	7	7	7	7
spolu	7	15	16	16	16	16

zdroj: [1]

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 vplýva 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]

Mnohopočetný myelóm je považovaný 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 [4].

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

Občianske združenie Lymfoma a Leukemia Slovensko (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 NIHO hodnoteniach 2 A a 2 B].

3.1.3. Cesta pacienta

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 [4].

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (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 indikácií v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001) [1]

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 [6].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 1 800 mg injekčného roztoku určeného na subkutánné podanie. Daratumumab sa má kombinácii s bortezomibom a dexametazónom podávať 1x za týždeň prvých 9 týždňov, následne 1x každé 3 týždne do 24. týždňa (celkovo 5 dávok) a od 25. týždňa až do progresie 1x každé 4 týždne. Pri monoterapii sa daratumumab podáva 1x za týždeň prvých 8 týždňov, následne 1x každé 2 týždne do 24. týždňa

(celkovo 8 dávok) a od 25. týždňa až do progresie 1x každé 4 týždne. Frekvencia dávkovania je totožná v i.v. spôsobe podania [6].

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 [7]. Prvé podania daratumumabu sa má vykonať v zariadení, kde je k dispozícii resuscitačné vybavenie [6]. Predpokladáme následné podávanie v ambulantnom prostredí (v špecializovaných centrách).

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [1]

Darzalex bol registrovaný v EMA v 05/2016 u pacientov s R/R MM; postupne mu bola rozšírovaná indikácia (detaily uvádzame v hodnoteniach 2A a 2B). V 04/2020 bola registrácia vo všetkých indikáciach rozšírená aj na 1 800 mg balenie určené na subkuntánne podanie. Darzalex má v MM EMA orphan dezignáciu od 07/2013 [6].

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

- 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).
- 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).

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 (A0021) [1]

V rámci hodnotenej žiadosti DR vo farmako-ekonomickom rozbore 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].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá na základe klinických štúdií, že s.c. podanie liečiva daratumumab je plnohodnotnou alternatívou k už kategorizovaným baleniam s i.v. podaním. DR tiež predpokladá nižší výskyt reakcií súvisiacich s podaním a konštatuje, že subkutánna aplikácia je jednoduchšia, pohodlná a najmä kratšia (zvyčajne v trvaní 3 - 5 minút) ako i.v. aplikácia (niekoľko hodín) [1].

4. Hodnotenie klinického prínosu

Z dôvodu aplikovania skráteného hodnotenia neprebehlo štandardné hodnotenie klinického prínosu. Akceptujeme predpoklad DR o rovnakej účinnosti s.c. a i.v. formy podania. Očakávame, že s.c. forma podania dosiahne v klinickej praxi najmenej rovnaké klinické benefity ako i.v. forma. EMA konštatovala non-inferioritu s.c. podania daratumumabu oproti i.v. podaniu. Výrazne kratšie podávanie liečby pri s.c. forme je považované za benefit pre pacienta. Pri s.c. podávaní sa tiež dá očakávať nižší výskyt nežiadúcich účinkov súvisiacich s podaním [8].

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Z dôvodu aplikovania skráteného hodnotenia neprebehlo plné hodnotenie nákladovej efektívnosti. DR pre preukázanie nákladovej efektívnosti predložil CMA. Hodnotenie sa zameriava na porovnanie nákladov.

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR pri CMA nezohľadnil existenciu MEA pri i.v. baleniach lieku z roku 2019, ktoré v praxi vedú k nižším nákladom na pacienta, ako predpokladal DR. Pri zohľadnení podmienok MEAs, daratumumab v s.c. podaní nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

Aby Darzalex bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z,, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur v kombinácii DaraVd, čo predstavuje zľavu [redacted]% a pri monoterapii maximálne [redacted] eur, čo zodpovedá zľave vo výške [redacted]%. Pri splnení týchto podmienok nebude viesť zaradenie s.c. balenia Darzalex k novým nákladom pre verejné zdravotné poistenie.

5.2. Výsledok podľa DR

Vo farmako-ekonomickom rozbore DR predpokladal úhrady za i.v. balenia lieku Darzalex podľa zoznamu kategorizovaných liekov k 02/2022 a za s.c. formu podľa navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekárni vo výške 5 034 eur. DR konštatoval, že v základnom scenári je s.c. balenie Darzalex šetriace, predložené výsledky analýzy minimalizácie nákladov uvádzame v tabuľke nižšie:

Tabuľka 2: výsledky farmakoekonomickej analýzy pre DVd podľa DR

Nákladové položky	DVd SC	DVd IV	rozdiel
náklady na daratumumab	121 337 €	132 666 €	-11 330 €
náklady na ostatné lieky	4 113 €	4 113 €	0 €
náklady na podanie	97 €	566 €	-469 €
spolu	**125 547 €**	**137 346 €**	**-11 798 €**

Zdroj: [1]

Tabuľka 3: výsledky farmakoekonomickej analýzy pre monoterapiu daratumumabom podľa DR

Nákladové položky	Dara SC	Dara IV	rozdiel
náklady na daratumumab	93 668 €	94 354 €	-685 €
náklady na podanie	35 €	399 €	-363 €
spolu	**93 703 €**	**94 752 €**	**-1 049 €**

Zdroj: [1]

5.3. Výsledok podľa NIHO

Záver: Aby Darzalex v s.c. balení bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z v kombinácii DaraVd v predmetnej indikácii, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur, čo predstavuje zľavu [redacted]% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 034 eur. V monoterapii v predmetnej indikácii úhrada môže byť maximálne vo výške [redacted] eur, čo zodpovedá zľave [redacted]%.

Predpoklady o nákladoch, predložené DR **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie. Výsledok analýzy pri úhrade s.c. balenia, ktorú DR predpokladal v CMA je k dispozícii v tabuľkách nižšie.

- DR pri analýze minimalizácie nákladov nezohľadnil existenciu MEA pri i.v. baleniach lieku, ktoré boli podpísané v roku 2019 a v praxi vedú k nižším nákladom na pacienta, ako predpokladal DR. Pri zohľadnení podmienok MEA, daratumumab v s.c. podaní nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

- Presné znenie platných podmienok MEA neuvádzame ani vo vyčiernenom režime z dôvodu odlišnosti medzi jednotlivými zdravotnými poisťovňami. Pre výpočet potrebnej zľavy na s.c. balenie sme upravili ekonomický model o podmienky zmlúv jednotlivých zdravotných poisťovní, pričom sme použili pomer spotrebovaných balení v jednotlivých ZP podľa NCZI dát.
- Jednotkové náklady na lieky sme aktualizovali podľa ZKL k 09/2022.

Tabuľka 4: výsledky farmako-ekonomickej analýzy pre DVd podľa NIHO

Nákladové položky	**DVd SC**	**DVd IV**	**rozdiel**
náklady na daratumumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na ostatné lieky	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na podanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
spolu	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

Tabuľka 5: výsledky farmako-ekonomickej analýzy pre monoterapiu daratumumabom podľa NIHO

Nákladové položky	**Dara SC**	**Dara IV**	**rozdiel**
náklady na daratumumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na podanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
spolu	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

5.4. Vyjadrenie k pôvodným návrhom MEA

DR predložil návrhy MEA, ktoré považoval za adekvátne pre znenie zákona 363/2011 Z.z. účinné do 31.7.2022. Rovnaké podmienky úhrady sa týkali všetkých hodnotených indikácií. V tom čase tieto návrhy MEA neviedli k nákladovo efektívnej úhrade. Hoci tieto návrhy MEA už nie sú aktuálne pre súčasné legislatívne znenie, považujeme za prínosné informovať o NIHO stanovisku k používaniu sumárneho limitu úhrady.

Sumárny limit úhrady (a budúce potenciálne spätne 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 informácii poskytnutých praktizujúcim lekárom, keďže držitelia registrácie môžu mať priamu motiváciu, aby sa po dosiahnutí sumárneho limitu ich liek predpisoval v menšej miere.

- V prípade, ak by DR vzniklo výrazné spätne 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.

6. Hodnotenie analýzy dopadu na rozpočet

Z dôvodu aplikovania skráteného hodnotenia neprebehla štandardná analýza dopadu na rozpočet. Pri splnení NIHO navrhovanej minimálnej zľavy nebude zaradenie s.c. balenia v predmetných indikáciách viesť k novým nákladom pre verejné zdravotné poistenie.

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

Z dôvodu aplikovania skráteného hodnotenia neprebehla štandardná etická, organizačná, sociálno-pacientska a právna analýza. Stotožňujeme sa s názorom DR o prínose s.c. podania v kratšom čase podania a nižšími nežiadúcimi účinkami súvisiacimi s podaním.

Autori

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

Autori: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

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

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 subkutánnom spôsobe podania v monoterapii alebo v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v tretej alebo štvrtej línii; Hodnotenie špecifického prípadu lieku pre Kategorizačnú komisiu číslo 2C; 2022; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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. Všetci autori, 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.eunethta.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.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenie a nemusia všetci súhlasiť s jej obsahom. NIHO je zodpovedné 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.eunethta.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] Ondrušová M, Suchanský M, Pšenková M. Využívanie zdravotnej starostlivosti a nákladovosť liečby mnohopočetného myelóm a jeho komplikácií na Slovensku, Pharm-In 2015. Vydané ako elektronická publikácia č. 0204201632, www.pharmin.sk, 35 s. ISBN 978-80-89815-03-6.

[4] NHS; Overview -Multiple myeloma; 06/2021; *https://www.nhs.uk/conditions/multiple-myeloma/*.

[5] 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*.

[6] EMA; Darzalex; použité v 07/2022; *https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex*.

[7] EMA; Písomná informácia pre používateľa – Darzalex; použité v 07/2022; *https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_sk.pdf*.

[8] 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*.