

Liečivo daratumumab (Darzalex) v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

28178

ATC skupina:

L01FC01

ŠÚKL kód:

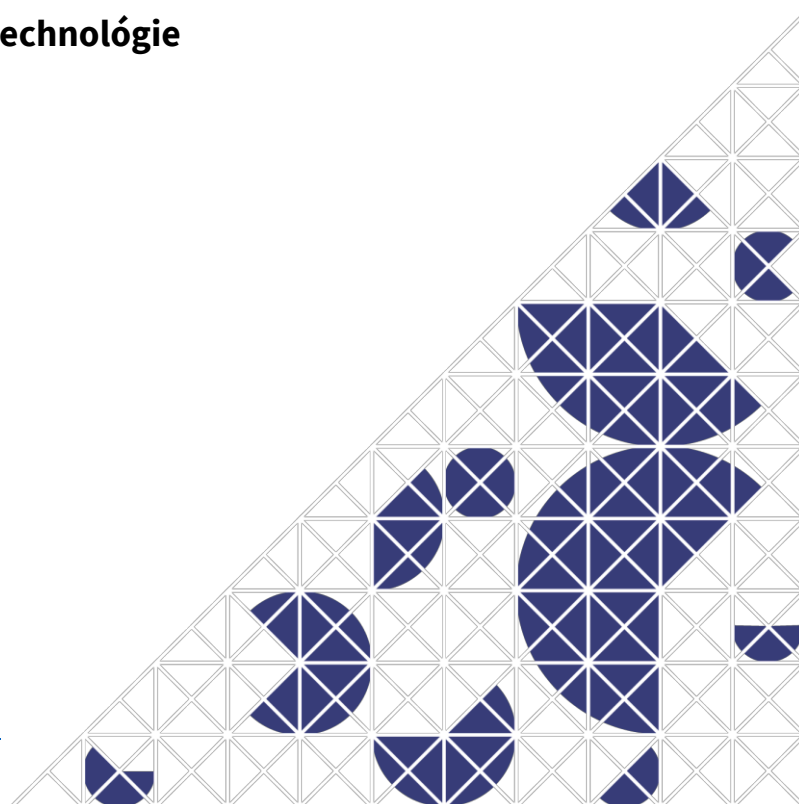
4908D

Publikované dňa:

10.11.2023

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: 41/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritéria	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	23
4. Hodnotenie klinického prínosu	29
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	29
4.2. Klinická účinnosť	30
4.3. Bezpečnosť	41
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	44
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	48
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	48
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	49
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	60
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	64
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	64
6.2. Základný scenár predložený DR	64
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	66
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	69
7.1. Etická analýza	69
7.2. Organizačné aspekty	70
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	71
7.4. Právne aspekty	72
8. Zdroje	74
9. Apendix	77
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktov záujmu	77
9.2. Vstupy odborných organizácií s konfliktom záujmov	77
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	86
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	87

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	87
--	----

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)	11
Tabuľka 2: Odporúčaná druhá línia liečby na základe prvej línie liečby podľa EHA-ESMO postupov z roku 2021, pacienti nevhodní na ASCT	21
Tabuľka 3: Výsledky klinickej štúdie MAIA v ukazovateľoch mortality	36
Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie MAIA v ukazovateľoch morbidity	38
Tabuľka 5: Hodnoty AIC/BIC pre štandardné parametrizácie pre OS	52
Tabuľka 6: Prehľad hodnôt AIC a BIC v ukazovateli PFS	54
Tabuľka 7: Hodnoty kvality života podľa stavu použité v ekonomickom modeli	55
Tabuľka 8: Prehľad AIC/BIC kritérií v ukazovateli TTD	56
Tabuľka 9: Popis a náklady na lieky, liekové kombinácie a 1. a 2. rok liečby na 1L	57
Tabuľka 10: Zloženie následnej liečby (2L a 3L) MM u pacientov nevhodných ASCT na Slovensku podľa DR	58
Tabuľka 11: Medián PFS pre následnú liečbu	58
Tabuľka 12: 2L liečby v štúdiu MAIA	59
Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR	60
Tabuľka 14: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	62
Tabuľka 15: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	63
Tabuľka 16: Nahrádzaná liečba podľa DR - podľa plávajúcich rokov	64
Tabuľka 17: Odhadovaný počet pacientov liečených kombináciou DaraRd v rokoch 2024-2028 podľa DR	65
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet pri úhrade navrhovanej DR, rozpočítané na roky, pri kategorizácii od 1.3.2024	65
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet pri úhrade navrhovanej DR, rozpočítané na obdobia	65
Tabuľka 20: Nahrádzaná liečba – predpoklad NIHO, podľa plávajúcich rokov	67
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, pri kategorizácii od 1.3.2024	67
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	68

Obrázky

Obrázok 1: Liečba pacientov s MM podľa EHA-ESMO na základe vhodnosti ASCT	20
Obrázok 2: Dizajn štúdie MAIA	32
Obrázok 3: Dôkazová sieť v NMA pre OS	34
Obrázok 4: Prehľad štúdií zahrnutých v analýze celkového prežívania v NMA	34
Obrázok 5: Dôkazová sieť v NMA pre PFS	35
Obrázok 6: Prehľad štúdií zahrnutých v analýze prežívania bez progresie v NMA	35
Obrázok 7: OS v štúdiu MAIA pri mediáne sledovania 73,6 mesiacov	36
Obrázok 8: PFS v štúdiu MAIA pri mediáne sledovania 64,5 mesiacov	37

Obrázok 9: OS na základe MRD negativity v štúdiu MAIA pri mediáne sledovania 73,6 mesiacov	38
Obrázok 10: Podiel pacientov u ktorých došlo k zhoršeniu alebo zlepšeniu pacientom preportovaných ukazovateľov	39
Obrázok 11: HR matica pre OS v NMA	40
Obrázok 12: Forest plot a rebríček pravdepodobnosti umiestnenia na prvom mieste medzi relevantnými liečebnými režimami v OS	40
Obrázok 13: HR matica pre PFS v NMA.....	41
Obrázok 14: Forest plot a rebríček pravdepodobnosti umiestnenia na prvom mieste medzi relevantnými liečebnými režimami v PFS	41
Obrázok 15: Nežiaduce udalosti hlásené u pacientov štúdiu MAIA pri mediáne sledovania 56,2 mesiacov	43
Obrázok 16: Parametrizácia OS krivky pre DaraRd bez ohraničenia všeobecnou mortalitou, medián sledovania 73,6m	52
Obrázok 17: Parametrizácie OS krivky pre Rd, medián sledovania 73,6m	53
Obrázok 18: Parametrizácie PFS krivky pre DaraRd bez ohraničenia OS, medián sledovania 64,5m	54
Obrázok 19: Parametrizácie PFS krivky pre Rd bez ohraničenia OS, medián sledovania 64,5m	54
Obrázok 20: Parametrizácia TTD DaraRd, medián sledovania 73,6m.....	56

Použité skratky

1L	prvá línia
2L	druhá línia
3L	tretia línia
AE	Adverse event - Nežiaduca udalosť
AIC	Akaike Information Criterion - Akaikeho informačné kritérium
ANC	Aboslute Neutrophil Count - Absolútny počet neutrofilov
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation - Autológna transplantácia kmeňových buniek
BIC	Bayesian Information Criterion - Bayesianске informačné kritérium
BMPC	Bone-marrow Plasmatic Cells - plazmatické bunky v kostnej dreni
C	Cyklofosfamid
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CI	Confidence Interval - Interval spoľahlivosti
CR	Complete Response - Kompletná odpoveď / remisia
CrCl	Klírens kreatinínu
CrI	Interval kredibility
CT	Computed Tomography - Výpočtová tomografia
ČR	Česká republika
d	Dexametazón
Dara	Daratumumab
DaraKd	Daratumumab + Carfilzomib + Dexametazón
DaraRd	Daratumumab + Lenalidomid + Dexametazón
DaraVd	Daratumumab + Bortezomib + Dexametazón
DaraVMP	Daratumumab + Bortezomib + Melfalan + Prednizón
DaraVTd	Daratumumab + Bortezomib + Talidomid + Dexametazón
DR	Držiteľ registrácie
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation - Európska skupina pre transplantáciu krvi a kostnej drene
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EHA	The European Hematology Association - Európska hematologická asociácia
Elo	Elotuzumab

EloRd	Elotuzumab + Lenalidomid + Dexametazón
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – 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
FLC	Free-light Chain - Pomer sérového zapojeného/nezapojeného voľného ľahkého reťazca
HEM	Hematológ
HR	Hazard Ratio - Pomer rizík
HTA	Health Technology Assesment - Hodnotenie zdravotníckej 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
IO	Indikačné obmedzenie
IPD	Individual Patient Data - Individuálne pacientske dáta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (DE)
Isa	Isatuximab
IsaKd	Isatuximab + carfiluomib + Dexametazón
ITT	Intention to Treat – Populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
Ixa	Ixazomib
IxaRd	Ixazomib + Lenalidomid + Dexametazón
K	Carfilzomib
Kd	Carfilzomib + Dexametazón
KM krivka	Kaplan-Meierova krivka
KRd	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexametazón
M	Melfalan
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance - Monoklonálna gamapatia nejasného významu
MM	Mnopočetný myelóm
mOS	Medián celkového prežívania
mPFS	Medián prežívania bez progresie
MRD	Minimal Residual Disease - Minimálna reziduálna choroba
MRI	Magnetic Resonance Imaging - Magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
n	Počet
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NK	Natural Killer (Cell) - Prirodzený zabíjač (bunka)
NMA	Network Meta-Analysis - Sieťová meta-analýza
ONK	Onkológ
ORR	Overall Response Rate - Celková odpoveď na liečbu
OS	Overall Survival - Celkové prežívanie
p	Probability - Pravdepodobnosť
p.o.	Perorálna forma
PD	Progressed Disease - Progresia ochorenia
PFS	Progression-Free Survival - Prežívanie bez progresie
PNMA	Parametric Network Meta-analysis - Parametrická sieťová meta-analýza
Pom	Pomalidomid
PomVd	Pomalidomid + Bortezomib + Dexametazón
PR	Partial Response - Čiastočná odpoveď/remisia
PRO	Patient-Reportred Outcomes - Pacientom reportované výsledky
PSM	Partition Survival Model - Model rozdeleného prežívania
Q2W	raz za 2 týždne
Q4W	raz za 4 týždne
QALY	Quality-Adjusted Life Year - Rok života v štandardizovanej kvalite
QW	Raz týždenne

R	Lenalidomid
R/R MM	Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - Relabujúci/refraktérny mnohopočetný myelóm
Rd	Lenalidomid + Dexametazón
RWE	Real-World Evidence - Dôkazy zo skutočnej praxe
s.c.	Subkutánna forma
sCR	Stringent Complete Response - Dosiahnutie prísnej kompletnej odpovede
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SMM	Smouldering Multiple Myeloma - Tlejúci mnohopočetný myelóm
SMyS	Slovenská myelómová spoločnosť
SPC	Summary of Product Characteristic - Sumár charakteristiky produktu
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv (CZ)
SVd	Selinexor + Bortezomib + Dexametazón
T	Talidomid
V	Bortezomib
VGPR	Very Good Partial Response - Veľmi dobrá čiastočná odpoveď/remisia
VMP	Bortezomib + Melfalan + Prednizón
VRd	Bortezomib + Lenalidomid + Dexametazón
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 rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Darzalex (daratumumab)** v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, na liečbu pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške **5 033,94 eur** a zľavu ■■■ % oproti navrhovanej úhrade ■■■ eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

Pri uvedenej úhrade je prítomná nízka neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihladením na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto nepovažujeme za potrebné požadovať od DR dodatočnú zľavu.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta:

- Mnohopočetný myelóm (MM) je v súčasnosti nekuratívne ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke. Ochorenie má tiež výrazný dopad na dĺžku prežívania a kvalitu života pacientov. Na základe vyjadrení odborníkov majú pacienti na Slovensku obmedzené možnosti liečby podľa najnovších medzinárodných postupov. Odborníci považujú za dôležité mať možnosť používať všetky najnovšie liečebné režimy už v prvej línii liečby MM.
- Hodnotený liečebný režim:
 - DaraRd – daratumumab + lenalidomid + dexametazón
- Komparátormi sú režimy:
 - DaraVMP – daratumumab + bortezomib + prednizón
 - VRd – bortezomib + lenalidomid + dexametazón
 - VMP – bortezomib + melfalan + prednizón
 - VcD – bortezomib + cyklofosamid + dexametazón
 - Vd – bortezomib + dexametazón

Klinický dôkaz a jeho limitácie:

- **Z dôvodu nedostupnosti priameho porovnania DaraRd s relevantnými komparátormi, DR preukazuje klinickú účinnosť na základe sieťovej meta-analýzy (z angl. Network Meta-Analysis, NMA).**

Na základe predloženej NMA:

- DaraRd v porovnaní s režimom DaraVMP **nepreukázal prínos v celkovom prežívaní (z angl. Overall Survival, OS) a v prežívaní bez progresie (z angl. Progression-Free Survival, PFS)**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s DaraVMP OS pomer rizík (z angl. Hazard Ratio, HR) = ■■■ interval kredibility (z angl. Credibility Interval, CrI) 95 % ■■■ a PFS HR = ■■■ (CrI 95 % ■■■). Režim DaraRd dosiahol numericky lepšie, ale štatisticky nesignifikantné výsledky v OS a v PFS v porovnaní s režimom DaraVMP. Vzhľadom na široké intervaly kredibility, ktoré značne presahujú 1 nepovažujeme prínos DaraRd za preukázaný v porovnaní s DaraVMP.
- DaraRd v porovnaní s režimom VRd **nepreukázal prínos v OS a preukázal prínos v PFS**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s VRd OS HR = ■■■ (CrI 95 % ■■■) a PFS HR = ■■■ (CrI 95 % ■■■). Režim DaraRd dosiahol numericky lepšie a štatisticky nesignifikantné výsledky v OS a numericky lepšie a štatisticky nesignifikantné výsledky v PFS v porovnaní s režimom VRd. Vzhľadom na široký interval kredibility, ktorý značne presahuje 1 máme za to, že DR nepreukázal prínos v OS v porovnaní s VRd. Vzhľadom na tesnú štatistickú nesignifikantnosť výsledku v nepriamom porovnaní prínos DaraRd voči režimu VRd v PFS akceptujeme.
- DaraRd v porovnaní s režimom VMP **preukázal prínos v OS a PFS**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s VMP OS HR = ■■■ (CrI 95 % ■■■) a PFS HR = ■■■ (CrI 95 % ■■■).
- **Akceptujeme rovnaký prínos režimov VcD a Vd ako pri režime VMP** na základe vyjadrení odborníkov a v súlade s hodnotením NIHO 2B/2022.
- DR nepredložil porovnanie DaraRd s relevantnými komparátormi v ukazovateľoch bezpečnosti a kvality života.

- V NMA nebola hodnotená miera odpovede na liečbu, MRD negativita, bezpečnosť a ani kvalita života z dôvodu nedostatku dát alebo ich reportovania a tiež kvôli ich nejednoznačným definíciám naprieč štúdiami.
- V niektorých štúdiách v sieti NMA bola narušená proporcionalita rizík. Zvolený dizajn NMA preto nepovažujeme za vhodný a preferovali sme použitie iných metód nepriameho porovnania, konkrétne parametrickej NMA a piecewise NMA. DR však ani po výzve takéto porovnania nedodal, napriek tomu že v podaní pre anglický inštitút NICE tieto porovnania dodal.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie:

- **Daratumumab v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - V predložennom základnom scenári držiteľa registrácie dosiahla kombinácia DaraRd ICUR:
 - voči VMP vo výške ■■■-tisíc eur / QALY,
 - voči VCd vo výške ■■■-tisíc eur / QALY,
 - voči Vd vo výške ■■■-tisíc eur / QALY,
 - voči DaraVMP vo výške ■■■-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je ■■■-tisíc eur / QALY.
 - DR dodal v odpovedi na 2. výzvu na opravu aj porovnanie s VRd v rámci analýzy scenárov, kde dosiahla kombinácia DaraRd ICUR voči VRd vo výške ■■■-tisíc eur / QALY, DR však VRd nepovažuje za komparátor.
 - V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
 - **Podľa NIHO nastavenia dosahuje režim DaraRd:**
 - ICUR voči VRd vo výške **5,66 mil. eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 54-tisíc eur / QALY,
 - ICUR voči VMP vo výške **183-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY,
 - ICUR voči VCd vo výške **185-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY,
 - ICUR voči Vd vo výške **187-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY,
 - dodatočné náklady voči DaraVMP ■■■-tisíc eur / QALY,
 - DaraRd dosahuje klinický prínos :
 - voči VRd: +■■■ QALY,
 - voči VMP, VCd a Vd: +■■■ QALY,
 - voči DaraVMP +0,00 QALY.

V dôsledku nepreukázania prínosu DaraRd voči DaraVMP v OS a v PFS v dodanej NMA, v NIHO nastavení predpokladáme rovnakú účinnosť týchto režimov. Najmä vplyvom tohto nastavenia poklesol klinický prínos DaraRd voči DaraVMP v NIHO scenári na nulový. NIHO preto pri hodnotení nákladovej efektívnosti voči DaraVMP pristupuje formou analýzy minimalizácie nákladov.

Aby bol DaraRd nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie Darzalexu môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■

% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 033,94 eur a zľavu ■■■ % oproti navrhovanej úhrade ■■■ eur. Potrebná zľava vychádza z porovnania voči režimu VRd.

Pri uvedenej úhrade je prítomná nízka neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Sprihľadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto nepovažujeme za potrebné požadovať od DR dodatočnú zľavu.

Dopad na rozpočet:

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Darzalex v tretí rok vo výške ■■■ mil. eur, hrubý dopad kombinácie DaraRd ■■■ mil. a čistý dopad odhadujeme vo výške ■■■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Odhad je spojený so strednou mierou neistoty, ktorá vyplýva z penetrácie režimu DaraRd do klinickej praxe a v odhade nahrádzanej liečby.

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

Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	04.04.2023
Zverejnenie projektového protokolu	22.05.2023
Prerušenie konania č. 1	14.06.2023 - 12.07.2023 (13.08.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 12.07.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	19.07.2023 – 26.07.2023 (18.07.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 26.07.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	09.08.2023 - 31.08.2023 (08.08.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 31.08.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 4	23.09.2023 – 23.10.2022 (22.09.2023 bola zverejnená výzva č. 4, 23.10.2022 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	10.11.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

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

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom nevhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell transplantation, ASCT). • MKCH-10: C90.0 <p>MeSH¹ : multiple myeloma</p> <p>Populácia podľa EMA: Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom</p> <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: Dospelí pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom</p> <p>Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta – Karnofského skóre 100 – 60 % alebo ECOG 0-2.</p> <p>Podmienkou hradenia liečby je posúdenie vhodnosti liečby na pracoviskách vykonávajúcich transplantácie: Národný onkologický ústav, Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitetnej nemocnice Martin.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ)</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>DaraRd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab (Dara) je ľudská monoklonálna protilátka založená na IgG1k proti antigénu CD38, ktorá sa tvorí pomocou technológie rekombinantnej DNA a má inhibovať rast

¹ [MeSH](#) - Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	<p>nádorových buniek pomocou aktivácie imunitného systému. Darzalex 1 800 mg sol inj určený na subkutánne podanie (s.c.) v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom sa v rámci indukčnej fázy užíva jedenkrát za týždeň prvých 8 týždňov (1. až 8. týždeň, celkovo 8 dávok), následne každé dva týždne (9. až 24. týždeň, pričom prvá dávka tejto fázy sa podá v 9. týždni liečby, celkovo 8 dávok) a pri následnej liečbe od 25. týždňa (prvá dávka v tejto fáze sa podá v 25. týždni liečby) sa podáva každé 4 týždne až do progresie ochorenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid (R) inhibuje proliferáciu a potencuje apoptózu určitých hematopoetických nádorových buniek, zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (z angl. Natural Killer, NK) a má antiangiogenetické a proerytropoetické vlastnosti. Odporúčaná dávka lenalidomidu je 25 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov v kombinácii s dexametazónom. • Dexametazón (d) je syntetický glukokortikoid. Má protizápalový, bolesť tlmiaci, protialergický a imunosupresívny účinok. Dexametazón v kombinácii DaraRd sa má podávať v dávke 40 mg/týždeň (alebo v zníženej dávke 20 mg/týždeň u pacientov vo veku > 75 rokov). <p>MeSH: daratumumab, lenalidomid, dexamethasone</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>DaraVMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib (V) je „proteazómový inhibítor“ a jeho aktivita vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. • Melfalan (M) patrí medzi cytostatiká. Pôsobí znížením počtu nádorových buniek. • Prednizón (P) je nefluorovaný syntetický glukokortikoid na systémovú terapiu. <p>VRd VMP VCd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosamid (C) má cytotoxický účinok. <p>Vd</p> <p>MeSH: daratumumab, bortezomib, melphalan, prednison, cyclophosphamide</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall Survival, celkové prežítie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. Progression-Free Survival, prežítie bez progresie) • MRD (z angl. Minimal Residual disease, minimálna reziduálna choroba) • CR (z angl. Complete Response, kompletná remisia) • sCR (z angl. stringent Complete Response, dosiahnutie prísnej kompletnej remisie) • ORR (z angl. Overall Response rate, celková miera odpovede) • VGPR (z angl. Very Good Partial Response, veľmi dobrá čiastočná odpoveď) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30² a EQ-5D-5L³
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>

² EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

³ EQ-5D-5L = 5-stupňový zdravotný dotazník od spoločnosti EuroQool Association Group

	Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálnopacientske 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-ESMO⁴
- Odporúčania a postupy, ktoré boli vytvorené členmi Českej myelómovej skupiny, Myelómovej sekcie Českej hematologickej skupiny a Slovenskej myelómovej spoločnosti.
- Kritériá pre diagnostiku Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (z angl. International Myeloma Working Group, IMWG).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov 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, CADTH⁶, IQWiG⁷, SMC⁸).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Étické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

⁴ The European Hematology Association - European Society for Medical Oncology

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

⁶ The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health

⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

⁸ Scottish Medicines Consortium

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).
- 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 kladť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

V priebehu 05/2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií, ktorý bol počas celého priebehu hodnotenia sledovaný pre možné aktualizácie. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie sú brané predbežné dokumenty zverejnené NICE, kde v súčasnosti prebieha hodnotenie rovnakej kombinácie a indikácie. Tieto dokumenty nie sú záväzné a môžu sa vo vydaní záverečného odporúčania líšiť.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 5/2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registra clinicaltrials.gov. Nájdená bola jedna relevantná klinická štúdia s výsledkami a jedna, pri ktorej v súčasnosti nie sú zverejnené výsledky.

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 odborníkov. Dáta od patientskych organizácií sme v priebehu hodnotenia neobdržali. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (KJ) a kontrolované ďalšími (FT, KK, MP).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z predbežných dokumentov k hodnoteniu NICE.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 22.5.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (9.5.2022) oslovené relevantné patientske organizácie. Kontaktovali sme aj zástupcov Asociácie na ochranu práv pacientov SR, o.z., ktorí náš email postúpili do Slovenskej myelómovej spoločnosti. Kontaktovali sme aj zástupcov Ligy proti rakovine a OZ Lymfóm.

V procese hodnotenia sa nám nepodarilo získať vstup od slovenskej patientskej organizácie, v hodnotení sme preto použili zverejnené stanoviská patientskej organizácie Myeloma UK v Anglicku, ktorej vyjadrenia zverejnil anglický NICE pri hodnotení lieku Darzalex v rovnakej liečebnej kombinácii aj indikácii.

Pre získanie odborných vstupov 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. Oslovili sme tiež Národný onkologický ústav a Onkologický ústav sv. Alžbety. Pre získanie viacerých odborných vstupov sme následne 8.6.2023 kontaktovali ďalších odborníkov z odboru hematológie a onkológie. Odborný vstup k hodnoteniu sme obdržali od troch odborníkov, ktorí nám zaslali vyplnený dotazník. Títo odborníci boli tiež kontaktovaní v prípade nejasností a pre prípadné doplňujúce otázky.

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 privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť 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 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 klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie 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. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002)

Mnohopočetný myelóm (MM) je zriedkavé a nevyliečiteľné hematologické nádorové ochorenie charakterizované nadmernou proliferáciou malígnych plazmatických buniek v kostnej dreni a nadprodukciou monoklonálneho imunoglobulínu (Ig-M). Následkom nadmernej produkcie môže dochádzať k hromadeniu malígnych plazmatických buniek v kostiach, v krvi a orgánoch, čo môže viesť k zvýšeniu chorobnosti a prípadnej smrti v dôsledku zníženia odolnosti voči infekciám. MM je výrazne heterogénne ochorenie s variabilným klinickým priebehom. Prispieva k tomu heterogenita na genetickej úrovni vo forme mutácií a genetických translokácií a tiež v klonálnej a bunkovej diferenciácii. Komplikácie vyžadujúce liečbu sú zvýšené hladiny vápnika (hyperkalcémia), obličková nedostatočnosť a anémia. Charakteristické sprievodné symptómy zahŕňajú únavu, bolesť kostí, opakujúce sa alebo pretrvávajúce infekcie a hyperviskozitu krvi [1, 2].

Z pohľadu prítomnosti symptómov rozlišujeme MM na **tlejúci** (pôv. asymptomatický) MM (z angl. Smouldering Multiple Myeloma, SMM) a **aktívny**. SMM je ochorenie plazmatických buniek odlišné od aktívneho ochorenia MM. Je definované hladinami sérového imunoglobulínu A (Ig-A) alebo imunoglobulínu G (Ig-G) $\geq 30\text{g/L}$ alebo Ig-M v moči $\geq 500\text{mg}$ za 24h a/alebo 10-60 % plazmatických buniek v kostnej dreni (z angl. Bone Marrow Plasma Cells, BMPC) bez prítomnosti orgánového poškodenia a pozitívnych biomarkerov malignity [3]. Vysoko-rizikový SMM je v podstate skorý aktívny myelóm definovaný pravdepodobnosťou 50 % (podľa novších kritérií 70-80 %) progresie na aktívny MM [4].

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Medzi rizikové faktory MM patrí obezita, chronický zápal, expozícia pesticídom, organickým rozpúšťadlami a radiácii ako aj infekcia vírusmi, ktoré napádajú imunitný systém. Približne 5-7 % diagnóz MM je u jednotlivcov s blízkym príbuzným s diagnózou MM alebo monoklonálnou gamapatiou nejasného významu (z angl. Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance, MGUS). MM je vo väčšine prípadov diagnostikovaný u pacientov vo vyššom veku, mediánový vek v čase stanovenia diagnózy je okolo 70 rokov. Na prognózu pacienta s MM negatívne vplyva nevhodnosť na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT), vyšší vek, horší výkonnostný stav, vysoké sérové hodnoty vápnika (nad $> 11,0\text{ mg/dL}$). Vyššia hladina minimálnej reziduálnej choroby (z angl. Minimal Residual Disease, MRD) po dosiahnutí kompletnej odpovede naznačuje kratší čas do progresie ochorenia a kratšie celkové prežívanie. Diagnóza je o niečo častejšia u mužov ako u žien [5].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, 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 hladiny vápnika v krvi; strata hmotnosti; hyperviskozita či nedostatočná funkcia obličiek. MM je komplikované ochorenie s orgánovou dysfunkciou: hyperkalcémia, obličková nedostatočnosť, anémia a kostná deštrukcia (známe ako CRAB kritériá [1, 2]).

MM je nevyliciteľné ochorenie a liečebný proces má často viaceré epizódy remisie a relapsu, nakoľko dochádza k postupnej odolnosti ochorenia na liečbu v dôsledku prítomnosti rezistentných plazmatických buniek v kostnej dreni vo forme MRD. Každá následná remisia má kratšie trvanie ako predchádzajúca a pacienti umierajú na samotné ochorenie alebo na pridružené komplikácie liečby. V prípade vhodnosti novodiagnostikovaných pacientov na ASCT s intenzívnou liečbou je medián celkového prežívania (z angl. Overall Survival, OS) približne 10 rokov. V prípade nevhodnosti na ASCT je medián OS 4-5 rokov. Súčasná liečba MM sa zameriava na spomalenie progresie, dosiahnutie remisie ochorenia, minimalizáciu MRD alebo kontrolu symptómov a zlepšenie kvality života pacientov [6].

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Mnohí pacienti sú dlho bez prejavov ochorenia a diagnóza sa často odhalí pri náhodnom vyšetrení krvi alebo röntgenom vyšetrení indikovanom z iného dôvodu [7]. Na diagnózu MM je nutné myslieť u osôb s neočakávanou či novou bolesťou v krížovej oblasti, ktorá spontánne neustupuje, ak pozorujeme znižovanie telesnej výšky a pri ďalších prejavoch osteoporózy. Detailné skúmanie a postup pri stanovení diagnózy pacientov s podozrením na MGUS alebo tlejúcim MM je nevyhnutné na ich odlišenie od MM.

Pre kompletnú diagnostiku je nutné preskúmať anamnézu pacienta a vykonať vyšetrenie a stanovenie:

- Ig-M v krvi a moči,
- hladín vápnika,
- pomeru sérového zapojeného/nezapojeného voľného ľahkého reťazca (z angl. Free-Light Chain, FLC),
- fokálnych lézií na magnetickej rezonancii (z angl. Magnetic Resonance Imaging, MRI),
- obličkovej nedostatočnosti (hladiny a klírens kreatinínu),
- anémie, klonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni,
- lytických lézií kostí (viac ako jedna osteolytická lézia potvrdená kostrovú rádiografiou alebo CT (z angl. Computed Tomography)), alebo pozitronovou emisnou tomografiou [2].

Na potvrdenie diagnózy MM sa aktuálne používajú kritéria podľa Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (z angl. International Myeloma Working Group, IMWG). Tlejúca forma MM nevyžaduje liečbu a má začať až v prípade symptomatickej fázy ochorenia alebo pri vysokom riziku skoréj progresie do aktívneho ochorenia.

Kritéria diagnostiky aktívneho MM podľa IMWG [3]:

Prítomnosť 10 % a viac klonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni, alebo biopsiou potvrdený kostný/mimodreňový plazmocytóm a zároveň aspoň jeden ukazovateľ z nasledujúcich kritérií:

- Dôkaz orgánového poškodenia, ktoré môže byť pripísané prítomnej poruche proliferácie plazmatických buniek (CRAB kritériá), predovšetkým:
 - hyperkalcémia,
 - porucha funkcie obličiek,
 - anémia,
 - kostné lézie, alebo
- Prítomnosť aspoň jedného biomarkeru malignity, alebo myelóm-definujúcich udalostí:
 - 60 % a viac klonálnych plazmatických buniek pri vyšetrení kostnej drene,
 - pomer sérového zapojeného/nezapojeného voľného ľahkého reťazca (FLC) 100 alebo viac, za predpokladu, že absolútna hladina zapojeného ľahkého reťazca je aspoň 100 mg/l,
 - 1 alebo viac lézií vo veľkosti aspoň 5mm pri MRI vyšetrení.

Odborník A uviedol, že pacienti sú diagnostikovaní spravidla v čase komplikácií cestou ortopédov/traumatológov/neurochirurgov pri postihnutí kostí, nefrológov/internistov pre obličkovú nedostatočnosť hyperkalcémiu alebo anémiu. Časť pacientov má MM s potrebou liečby (potreba je definovaná podľa kritéria CRAB, resp. poškodením iných orgánov amyloidózou, hyperviskozita alebo biomarkery agresivity/malignity MM: ≥ 60 % infiltrácia kostnej drene, pomer „poškodených verzus nepoškodených“ ľahkých reťazcov ≥ 100 , ≥ 1 fokálna lézia ≥ 5 mm podľa MRI). Časť pacientov má tlejúci MM alebo MGUS, ktorý prejde do MM, ktorý spĺňa kritériá na liečbu, ako je vyššie uvedené.

Odborník B uviedol, že lekár 1.kontaktu (všeobecný lekár, nefrológ, reumatológ, ortopéd...) odošle pacienta k rajónnemu hematológovi, ten pri podozrení na myelóm odošle pacienta do centra.

Odborník C uvádza, že pacient pre svoju symptomatológiu je zachytený lekármi rôznych odborností (zvyčajne všeobecný lekár, internista, nefrológ, ortopéd.), tí odošli pacienta k okresnému hematológovi. Ten pri podozrení na myelóm odošle pacienta na centrálné pracovisko.

Liečba pacienta (A0025)

Pre novodiagnostikovaných pacientov s MM je zásadné posúdenie vhodnosti pacienta na ASCT. Samotná transplantácia neznamená vyliečenie ochorenia, poskytuje pacientovi oveľa lepšiu prognózu a predlžuje celkové prežívanie pacienta v porovnaní so štandardnou farmakologickou liečbou. V súčasnosti nie je schválená nijaká liečba tlejúceho MM [4].

Keďže predmetom žiadosti sú pacienti nevhodní na ASCT, ďalej sa venujeme len štandardnej farmakologickej liečbe týchto pacientov.

Medzinárodné odporúčania [8]

Európska hematologická asociácia (z angl. The European Hematology Association, EHA) a Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) v postupoch z roku 2021 odporúča pre liečbu MM pacientov nevhodných na ASCT – schematicky je odporúčanie znázornené aj obrázku nižšie (Obrázok 1):

Prvá línia liečby (1L)

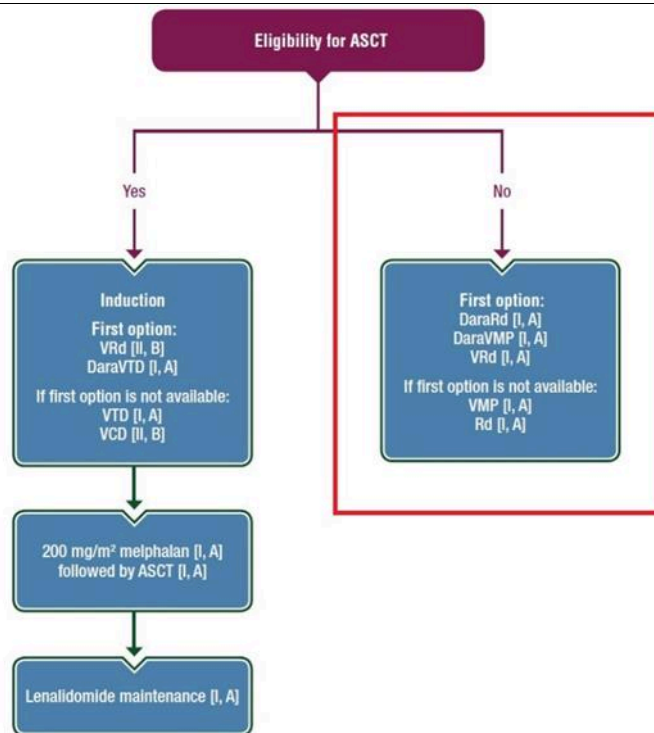
- DaraRd – daratumumab + lenalidomid + dexametazón
- DaraVMP – daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizón
- VRd – bortezomib + lenalidomid + dexametazón

Ak tieto liečebné kombinácie nie sú dostupné:

- VMP – bortezomib + melfalan + prednizón
- Rd – lenalidomid + dexametazón

Iné možnosti liečby sú bendamustín s prednizónom a melfalan, prednizón s lenalidomidom, avšak tieto nie sú rutinne používané a nepredstavujú štandardnú liečbu.

Obrázok 1: Liečba pacientov s MM podľa EHA-ESMO na základe vhodnosti ASCT



Zdroj: [8]

Odporúčania následnej liečby MM vydané EHA-ESMO zobrazuje tabuľka nižšie (Tabuľka 2). Následná liečba závisí od liečby v 1L.

Tabuľka 2: Odporúčaná druhá línia liečby na základe prvej línie liečby podľa EHA-ESMO postupov z roku 2021, pacienti nevhodní na ASCT

1L liečby	Charakter	2L liečby
VRd	citlivosť na lenalidomid	KRd – carfilzomib + lenalidomid + dexametazón DaraRd – daratumumab + lenalidomid + dexametazón EloRd – elotuzumab + lenalidomid + dexametazón PomVd - pomalidomid + bortezomib + dexametazón DaraKd – daratumumab + carfilzomib + dexametazón IsaKd – isatuximab + carfilzomib + dexametazón IxaRd – ixazomib + lenalidomid + dexametazón SVd – selinexor + bortezomib + dexametazón
	odolnosť na lenalidomid	PomVd - pomalidomid + bortezomib + dexametazón DaraKd – daratumumab + carfilzomib + dexametazón IsaKd – isatuximab + carfilzomib + dexametazón SVd – selinexor + bortezomib + dexametazón
	citlivosť na bortezomib	KRd - carfilzomib + lenalidomid + dexametazón DaraRd - daratumumab + lenalidomid + dexametazón EloRd – elotuzumab + lenalidomid + dexametazón PomVd - pomalidomid + bortezomib + dexametazón DaraKd – daratumumab + carfilzomib + dexametazón DaraVd – daratumumab + bortezomib + dexametazón IsaKd – isatuximab + carfilzomib + dexametazón SVd – selinexor + bortezomib + dexametazón
	odolnosť na lenalidomid a bortezomib	DaraKd – daratumumab + carfilzomib + dexametazón IsaKd – isatuximab + carfilzomib + dexametazón
DaraRd	citlivosť na lenalidomid	PomVd - pomalidomid + bortezomib + dexametazón Kd – carfilzomib + dexametazón EloRd – elotuzumab + lenalidomid + dexametazón KRd - carfilzomib + lenalidomid + dexametazón IxaRd – ixazomib + lenalidomid + dexametazón SVd – selinexor + bortezomib + dexametazón
	odolnosť na lenalidomid	PomVd - pomalidomid + bortezomib + dexametazón Kd – carfilzomib + dexametazón SVd – selinexor + bortezomib + dexametazón
DaraVMP alebo DaraVTd (daratumumab + bortezomib + talidomid + dexametazón)	citlivosť na bortezomib	EloRd – elotuzumab + lenalidomid + dexametazón KRd - carfilzomib + lenalidomid + dexametazón IxaRd – ixazomib + lenalidomid + dexametazón VRd - bortezomib + lenalidomid + dexametazón Kd – carfilzomib + dexametazón SVd – selinexor + bortezomib + dexametazón
	odolnosť na bortezomib	EloRd – elotuzumab + lenalidomid + dexametazón

Vysvetlivky: 1. línia (1L), 2. línia (2L), tretia línia (3L); odporúčania pre pacientov po 1L liečbe zahŕňajúcej daratumumab sú na základe konsenzu odborných panelov, nakoľko nie sú dostupné klinické dáta;

Zdroj: [8]

Klinická prax na Slovensku

Liečebné postupy MM v klinickej praxi na Slovensku sú v súlade s odporúčaniami vypracovanými Českou myelómovou skupinou, Myelómovou sekciou Českej hematologickej spoločnosti a Slovenskou Myelómovou Spoločnosťou (SMYS) pre diagnostiku a liečbu mnohopočetného myelómu z roku 2018. V 1L indukčnej liečby pacientov nevhodných na ASCT sa odporúčajú tieto kombinované režimy: VMP (bortezomib + melfalan + prednizón), VRd (bortezomib + lenalidomid + dexametazón), režim VTd (bortezomib + talidomid + dexametazón) a Vcd (cyklofosfamid + bortezomib + dexametazón) a režim Rd (lenalidomid + dexametazón v nízkej dávke) [7].

V prípade 1. a 2. relapsu (2L a 3L) je odporúčaná liečba KRd (carfilzomib + lenalidomid + dexametazón), IxaRd (ixazomib + lenalidomid + dexametazón), VRd (bortezomib + lenalidomid + dexametazón), Kd (carfilzomib + dexametazón), Rd (lenalidomid + dexametazón), VTd (bortezomib + talidomid + dexametazón), Vcd (cyklofosfamid

+ bortezomib + dexametazón), VMP (bortezomib + melfalan + prednizón), CTd (cyklofosamid + talidomid + dexametazón), MPT (melfalan + prednizón + talidomid) [7].

Podľa analýzy DR zloženie následnej liečby závisí od voľby 1L liečby, teda bortezomibového, resp. lenalidomidového režimu. Predpokladajú, že druhú líniu absolvuje 100 % pacientov a tretiu líniu 80 %, resp. 70 % pacientov, ktorí ju môžu podstúpiť (t. j. nezomreli skôr) [6].

Odborník A uviedol, že na liečbu pacientov s novodiagnostikovaným MM nevhodných na ASCT je z inovatívnych režimov schválený režim Rd (pacienti s dokázanou neuropatiou) a DaraVMP. U veľmi komorbídnych pacientov je to režim VMP, VCd, Vd alebo MP/ Cd/ CP, hoci melfalan má limitované použitie pri obličkovej nedostatočnosti z dôvodu vyššej hematologickej aj slizničnej toxicity. Režim VCd má veľmi dobrý bezpečnostný profil u pacientov s obličkovou nestatočnosťou a pokiaľ neboli režimy s daratumumabom, bol v uvedenej situácii preferovaný. Doteraz sa postupovalo podľa Česko-slovenských odporúčaní na diagnostiku a liečbu MM a pripravuje sa nové vydanie, ktoré bude obsahovať odporúčania na liečbu, vychádzajúce z najnovších odporúčaní (minimálne na úrovni ESMO z 2021).

Odborník B sa odvoláva na spoločné guidelines Českej a Slovenskej myelómovej skupiny z roku 2018 a uvádza, že koncom roka 2023 sa pripravuje aktualizovaná verzia. Uviedol, že v 1.línii liečby pacientov nevhodných na transplantáciu kmeňových buniek sa v klinickej praxi na Slovensku sa používajú a za komparátorov považuje: režim VMP, režim VCd pre seniorov, režim Rd, režim DaraVMP, režim VRd.

Odborník C uviedol, že v súčasnosti sú vytvorené spoločné, odporúčané postupy Českej myelómovej skupiny, Myelómovej sekcie Českej hematologickej spoločnosti a Slovenskej myelómovej skupiny z roku 2018 (Transfúze a hematologie dnes, apríl 2018, supl.), aktualizovaná verzia je plánovaná na koniec roka 2023. V súčasnosti používané režimy (komparátory) v 1.línii u pacientov nevhodných na ASCT: VMP, DaraVMP, VCd senior, Rd, VRd.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
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 technológie (B0001)

Liečebný režim DaraRd (daratumumab + lenalidomid + dexametazón)

Daratumumab (Dara) je ľudská monoklonálna protilátka založená na IgG1k proti antigénu CD38, ktorá sa tvorí v bunkovej línii cicavcov (Chinese Hamster Ovary) pomocou technológie rekombinantnej DNA. Daratumumab inhibuje rast nádorových buniek pomocou aktivácie imunitného systému a má imunomodulačné účinky. Daratumumab využíva mnohopočetné efektorové funkcie, čo vedie k imunitne sprostredkovanej smrti nádorových buniek [9].

Na Slovensku požaduje DR rozšírenie indikačného obmedzenia (IO) pre liek Darzalex 1 800 mg injekčného roztoku určeného na subkutánne (s.c.) podanie pre pacientov nevhodných na ASCT v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom [6]. V rámci indukčnej fázy sa Darzalex (daratumumab) užíva jedenkrát za týždeň prvých 8 týždňov (1. až 8. týždeň, celkovo 8 dávok), následne každé dva týždne (9. až 24. týždeň, pričom prvá dávka tejto fázy sa podá v 9. týždni liečby, celkovo 8 dávok) a pri následnej liečbe od 25. týždňa (prvá dávka v tejto fáze sa podá v 25. týždni liečby) sa podáva každé 4 týždne až do progresie ochorenia [9].

V predloženej analýze DR uvádza v liečebnej kombinácii DaraRd dávkovanie daratumumabu s.c.: cykly 1-2 (4 týždne) - 1x týždenne; cykly 3-4 (4 týždne) – každé 2 týždne; cykly 7+ dávkovanie každé 4 týždne [6].

Lenalidomid (R) inhibuje proliferáciu a potencie apoptózu určitých hematopoetických nádorových buniek, zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (z angl. Natural Killer, NK) a zvyšuje počet NK, T a NK T buniek. Má priame cytotoxické a imunomodulačné účinky a proerythropoetické vlastnosti. Lenalidomid inhibuje angiogenézu a tvorbu mikrociev, inhibuje produkciu prozápalových cytokínov. Podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) je lenalidomid indikovaný na liečbu mnohopočetného myelómu ako monoterapia na udržiavaciu liečbu pacientov s novo diagnostikovaným MM, ktorí podstúpili ASCT; ako kombinovaná terapia s dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom, alebo melfalanom a prednizónom na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným MM, ktorí nie sú spôsobilí na ASCT; v kombinácii s dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s MM, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii. [10]. Lenalidomid sa pri liečebnej kombinácii DaraRd užíva 25 mg jedenkrát denne perorálne v 1. – 21. deň opakovaných 28-dňových (4-týždňových) cyklov [9].

Hradená liečba sa podľa aktuálne platného IO môže indikovať pri mnohopočetnom myelóme u pacientov,

- ktorí podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu liečbu a ktorí už podstúpili alebo nie sú vhodní na transplantáciu kostnej drene, ak
 1. došlo k progresii ochorenia do šiestich mesiacov po ukončení predchádzajúcej liečby, alebo
 2. došlo k progresii ochorenia po šiestich mesiacoch po ukončení predchádzajúcej liečby a zároveň majú prejavy periférnej polyneuropatie.

Liečba sa ukončí, ak po štyroch cykloch liečby ochorenie progreduje.

Za odpoveď na liečbu sa považuje odpoveď podľa kritérií Európskej skupiny pre transplantáciu krvi a kostnej drene (z angl. European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

- s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu kostnej drene, majú prejavy periférnej polyneuropatie a zároveň spĺňajú nasledujúce podmienky:
 - a) neprítomnosť iných aktívnych malignít
 - b) neprítomnosť tromboembolickej choroby počas posledných troch mesiacov

Liečba podľa bodu 2. sa ukončí v prípade progresie ochorenia alebo po maximálnej dĺžke liečby v trvaní 20 cyklov.

Dexametazón (d) je syntetický glukokortikoid. Má protizápalový, analgetický, protialergický a imunosupresívny účinok. Používa sa okrem iného na liečbu symptomatického mnohopočetného myelómu a paliatívnu liečbu nádorových ochorení, prevenciu a liečbu nevoľnosti a vracania vyvolaného chemoterapiou. Dexametazón v kombinácii DaraRd sa má podávať v dávke 40 mg/týždeň (alebo v zníženej dávke 20 mg/týždeň u pacientov vo veku > 75 rokov) [11].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [12]

Darzalex bol registrovaný v Európskej únii 20/05/2016 na liečbu pacientov s relabujúcim a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom (z angl. Relapsed Refractory Multiple Myeloma, R/R MM) a postupne mu Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) bola rozšírená indikácia

- v 02/2017 v kombinácii DaraRd alebo DaraVd u časti pacientov s MM, ktorí absolvovali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.
- v 07/2018 v kombinácii DaraVMP 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.

Všetky uvedené indikácie boli registrované pre intravenóznou formu podania balení 100 mg a 400 mg daratumumabu. V 04/2020 bola registrácia vo všetkých indikáciách rozšírená aj na 1 800 mg balenie určené na s.c. 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.

Darzalex má pri diagnóze MM EMA orphan dezináciu od 07/2013.

Aktuálne znenie indikácie Darzalexu EMA [13]:

- 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.
- v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.
- v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.
- v monoterapii 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.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [6]

Predmetom tohto farmako-ekonomického rozboru je rozšírenie aktuálne platného indikačného obmedzenia pre daratumumab s.c. 1800 mg o úhradu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek – týka sa bodu a):

Navrhované znenie indikačného obmedzenia (hrubým písmom je uvedený text, ktorý sa pridáva):

Hradená liečba sa môže indikovať:

a) 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.

b) v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek,

c) 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).

d) 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).

Aktuálne znenie (k 01.05.2023) indikačného obmedzenia pre daratumumab s.c. 1800 mg:

Hradená liečba sa môže indikovať:

a) v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek,

b) v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek,

c) 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).

d) 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.

Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK.

Navrhovaná indikácia je v súlade s indikáciou v sumári charakteristiky produktu (z angl. Summary of Product Characteristic, SPC) [14].

3.2.4. Komparátory (B0001)

DR považujú za relevantné komparátory 4 kombinované liečebné režimy: daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizón (**DaraVMP**), bortezomib + melfalan + prednizón (**VMP**), bortezomib + cyklofosamid + dexametazón (**VCd**) a bortezomib + dexametazón (**Vd**). V predloženej farmako-ekonomickej analýze zohľadňuje DR aj schválenú liečebnú kombináciu DaraVMP, avšak relatívne krátky časový interval od kategorizovania liečebného režimu predstavuje istú mieru neistoty v miere zastúpenia režimu v klinickej praxi [15]. V analýze predpokladá DR zloženie liečby pacientov, ak by neboli liečení režimom DaraRd podľa plávajúcich rokov k rozhodného dátumu 1.1.2024 v pomeroch DaraVMP – ■■■%; VCd – ■■■%; Vd – ■■■%; VMP – ■■■%; VRd – ■■■% (doplnené v odpovedi na 2. výzvu na opravu).

Za komparátory DR považuje liečebné kombinácie [6]:

DaraVMP

- **Bortezomib (V)** je „proteazómový inhibítor“ vytvorený na inhibíciu chymotrypsínovej aktivity proteazómu 26S v bunkách cicavcov, čo nakoniec vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. Ovplyvňuje tiež transkripčný faktor, ktorého aktivácia je potrebná v mnohých aspektoch tumorogenézy, vrátane rastu a prežívania bunky, angiogenézy, medzibunkových interakcií a tvorby metastáz. Pri myelóme bortezomib ovplyvňuje schopnosť myelómových buniek interagovať s mikroprostredím kostnej drene. Používa sa na liečbu mnohopočetného myelómu u pacientov starších ako 18 rokov:
 - samostatne alebo spolu s liekmi obsahujúcimi pegylovaný lipozomálny doxorubicín alebo dexametazón u pacientov, u ktorých sa ochorenie zhoršuje po tom, čo podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu liečbu a u ktorých nebola transplantácia krvotvorných kmeňových buniek úspešná alebo nie je vhodná.
 - v kombinácii s liekmi obsahujúcimi melfalan a prednizón u pacientov, u ktorých sa ochorenie doteraz neliečilo a ktorí nie sú vhodní na vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek.
 - v kombinácii s liekmi obsahujúcimi dexametazón alebo dexametazón spolu s talidomidom u pacientov, u ktorých sa ochorenie doteraz neliečilo a predtým, ako dostanú vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek (indukčná liečba).

Bortezomib je hrazený zdravotnou poisťovňou bez indikačného obmedzenia.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek je intravenózne (i.v.) alebo s.c. v kombinácii s perorálne podaným (p.o.) melfalanom a p.o. prednizónom. 6-týždňové obdobie sa považuje za 1 cyklus. V 1.-4. cykle sa bortezomib podáva 2x týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň. V 5.-9. cykle sa podáva 1x týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň. Medzi nasledujúcimi dávkami má uplynúť aspoň 72 hodín [16].

DR predpokladá v danej indikácii dávkovanie bortezomibu s.c.: cyklus 1 (6 týždňov) - dávkovanie 2x týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni cyklu; cykly 2-9 (9 týždňov) – dávkovanie 1x týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni [6].

- **Melfalan (M)** patrí medzi cytostatiká. Pôsobí znižovaním počtu nádorových buniek. Pri MM je typická schéma intravenózneho dávkovania 0,4 mg/kg telesnej hmotnosti (16 mg/m² plochy povrchu tela) s opakovaním vo vhodných intervaloch (napr. 4-týždňových) za predpokladu, že sa počas tohto obdobia upravil periférny krvný obraz. Vysoká dávka: Obvykle jednorazové intravenózne dávky 100-200 mg/m² plochy povrchu tela (približne 2,5 až 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti [17]. DR uvádza dávkovanie v liečebných kombináciách DaraVMP a VMP dávkovanie melfalanu p.o.: cykly 1-9 (6 týždňov) v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu [6].

Melfalan hradia všetky zdravotné poisťovne nad rámec kategorizácie [18, 19, 20].

- **Prednizón (P)** je nefluorovaný syntetický glukokortikoid na systémovú terapiu. Terapeuticky sa využívajú predovšetkým jeho antiflogistické, antifibroplastické, antiedematózne, antialergické, imunosupresívne a antiproliferatívne účinky.

Prednizón je hrazený zdravotnou poisťovňou bez indikačného obmedzenia.

Prednizón sa v liečebných kombináciách DaraVMP a VMP podáva perorálne v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu. Podáva sa 9 cyklov liečby [21].

Dávkovanie je totožné s dávkovaním v predkladanej analýze DR [6].

DR uvádza v liečebnej kombinácii DaraVMP dávkovanie daratumumabu s.c.: cyklus 1 (6 týždňov) - 1x týždenne; cykly 2-9 (6 týždňov) – každé 3 týždne; cykly 10+ dávkovanie každé 4 týždne [6].

VMP

- DR predpokladá v danej indikácii dávkovanie bortezomibu s.c.: cykly 1-4 (6 týždňov) – dávkovanie 2x týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni cyklu; cykly 5-9 (6 týždňov) – dávkovanie 1x týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni [6].

VCd

- **Cyklofosfamid (C)** má cytotoxický účinok, ktorý je založený na interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA. Táto alkylácia má za následok zlomy a prepojenie jednotlivých reťazcov DNA a prepojenie DNA s proteínmi. V bunkovom cykle je narušený prechod fázou G2. Cytotoxická aktivita nie je špecifická k bunkovej fáze, ale je špecifická k bunkovému cyklu. Na kontinuálnu terapiu je dávkovanie 1 – 4 tablety (50 – 200 mg) denne; v nevyhnutných prípadoch je možné podávať aj viac tabliet. Odporúčané dávkovanie sa týka cyklofosfamidu v monoterapii. Liek má podávať len lekár so skúsenosťami s daným liekom a dávkovanie sa musí prispôbiť individuálne každému pacientovi. V kombinácii s inými cytostatikami s podobným profilom toxicity môže byť nutné znížiť dávkovanie alebo predĺžiť prestávky medzi jednotlivými cyklami chemoterapie [22].

Cyklofosfamid hradia všetky zdravotné poisťovne nad rámec kategorizácie [18, 19, 20].

DR predpokladá v danej indikácii dávkovanie bortezomibu s.c.: cykly 1-8 (3 týždne) - dávkovanie v dňoch 1., 4., 8. a 11. cyklu; cykly 9-12 (6 týždňov) – dávkovanie 1x týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni [6].

V liečebnej kombinácii predpokladá DR dávkovanie dexametazónu p.o.: cykly 1-8 (3 týždne) – dávkovanie v 1., 8. a 15. deň cyklu [6].

Vd

- DR predpokladá v danej indikácii dávkovanie bortezomibu s.c. v súlade s SPC: cykly 1-8 (3 týždne) – dávkovanie v dňoch 1., 4., 8. a 11. cyklu [6]. V liečebnej kombinácii predkladá DR dávkovanie dexametazónu p.o.: cykly 1-8 (3 týždne) – dávkovanie v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň cyklu [6].

Liečebná kombinácia DaraVMP je odporúčaná aj ESMO aj SMyS v prvej línii liečby v danej indikácii; režim VMP je ESMO odporúčaný v prípade nedostupnosti iných liečebných postupov a SMyS ho odporúča k liečbe; VCd režim nie je odporúčaný v prvej línii liečby ESMO, avšak je v súlade s postupmi SMyS; Vd režim liečby nie je odporúčaný v postupoch ESMO ani SMyS [7, 8].

VRd

Na základe vstupov od odborníkov považuje NIHO za komparátora aj liečebnú kombináciu bortezomib + lenalidomid + dexametazón (**VRd**). V odpovedi na 2. opravu DR dodal podklady na hodnotenie so zahrnutým režimom VRd, avšak nepovažuje ho za komparátora. Máme za to, že liečebná kombinácia VRd je relevantným komparátorom, nakoľko na základe rozhodnutia MZ SR zo dňa 15.03.2023 (ID konania 28070) došlo k rozšíreniu indikačného obmedzenia VRd aj na liečbu pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových krvotvorných buniek (ASCT). Toto rozhodnutie bolo vydané pred dátumom podania žiadosti o kategorizáciu lieku Darzalex v liečebnej kombinácii DaraRd (ID 28178). Na základe hodnotenia OPS FE žiadosti VRd ako aj na základe konzultácie NIHO s klinickými odborníkmi sa predpokladá významný podiel zastúpenia VRd v liečbe pacientov v predmetnej indikácii v nasledujúcich rokoch.

- DR predpokladá v danej indikácii dávkovanie bortezomibu s.c. v súlade SPC: cykly 1-8 (3 týždne) – dávkovanie v 1., 4., 8. a 11. deň cyklu.
- V liečebnej kombinácii predkladá DR dávkovanie lenalidomidu 25 mg p.o.: cykly 1-8 (3 týždne) 14 podaní za cyklus – dávkovanie v dni 1-14; cykly 9+ (4 týždne) 21 podaní za cyklus – dávkovanie v 1.-21. deň cyklu.
- Dexametazón p.o. 20 mg má dávkovanie: cykly 1-8 (3 týždne) – 8 podaní za cyklus- dávkovanie v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., a 12. deň cyklu a dexametazón 40 mg p.o.: cyklus 9+ (4 týždne) – 4 podania za cyklus – dávkovanie v 1.,8., 15. a 22 deň cyklu.

Nepovažujeme za komparátorov

Rd – lenalidomid + dexametazón

Podľa odborníkov je režim Rd používaný v 1. línii liečby pacientov s MM nevhodných na ASCT, pričom zastúpenie má približne 10 %. V súčasnosti je však proskripčné obmedzenie na túto liečebnú kombináciu v danej indikácii a režim je schválený len pre pacientov, ktorí majú prejavy periférnej polyneuropatie [14]. Z tohto dôvodu ho nemôžeme považovať za relevantného komparátora. Režim má významné zastúpenie v 2. línii liečby, kde je podávaný 80 % pacientom.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Maximálna úhrada vo verejnej lekárni za 1 800 mg s.c. balenie Darzalex je podľa aktuálne platného zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) vo výške 5 033,94 eur [14]. V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu vo výške ■■■ eur, pre už kategorizované indikácie je platná úhrada ■■■ eur za Darzalex 1 800 mg v zmysle zmluvy medzi držiteľom registrácie a MZ SR [6].

Úhrada v zahraničí:

- Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) v Anglicku v súbežne s našim hodnotením posudzoval žiadosť v rovnakej indikácii. Dokumenty k priebehu hodnotenia boli zverejňované na stránke NICE a proces hodnotenia bol ukončený 25.10.2023 [23]. V predbežnom hodnotení NICE neodporúčalo úhradu v predmetnej indikácii [24] následne vo Final draft guidance liečbu odporučilo [25].
- V Českej republike Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z češtiny Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) v súčasnosti posudzuje žiadosť v rovnakej indikácii, pričom závery v čase hodnotenia nie sú k dispozícii. [26].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [6]

DR na základe štúdie MAIA (MMY3008) predpokladá, že pridanie DARZALEXU ku štandardnej liečbe lenalidomid + dexametazón (DaraRd) významne zvyšuje podiel pacientov s negatívnou MRD u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom nevhodných na ASCT. Výsledky klinickej štúdie naznačujú dlhšie trvanie remisíí a predĺženie PFS pri liečbe režimom DaraRd, čo viedlo k zníženiu rizika progresie ochorenia ako aj rizika úmrtia oproti štandardnej liečbe Rd. V klinickej štúdii, ktorá preukázala prínos režimu DaraRd u týchto pacientov, bol DARZALEX podávaný formou i.v. infúzie. V súlade s protokolom štúdie bolo však pacientom umožnené prejsť na s.c. spôsob podávania.

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

Z dôvodu nedostupnosti priameho porovnania DaraRd s relevantnými komparátormi, DR preukazuje klinickú účinnosť na základe sieťovej meta-analýzy (z angl. Network Meta-Analysis, NMA).

Na základe predloženej NMA:

- DaraRd v porovnaní s režimom DaraVMP **nepreukázal prínos v celkovom prežívaní (z angl. Overall Survival, OS) a v prežívaní bez progresie (z angl. Progression-Free Survival, PFS)**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s DaraVMP OS HR = ■ (CrI 95 % ■) a PFS HR = ■ (CrI 95 % ■). Režim DaraRd dosiahol numericky lepšie, ale štatisticky nesignifikantné výsledky v OS a v PFS v porovnaní s režimom DaraVMP. Vzhľadom na široké intervaly kredibility, ktoré značne presahujú 1 nepovažujeme prínos DaraRd za preukázaný v porovnaní s DaraVMP.
- DaraRd v porovnaní s režimom VRd **nepreukázal prínos v OS a preukázal prínos v PFS**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s VRd OS HR = ■ (CrI 95 % ■) a PFS HR = ■ (CrI 95 % ■). Režim DaraRd dosiahol numericky lepšie a štatisticky nesignifikantné výsledky v OS a numericky lepšie a štatisticky nesignifikantné výsledky v PFS v porovnaní s režimom VRd. Vzhľadom na široký interval kredibility, ktorý značne presahuje 1 máme za to, že DR nepreukázal prínos v OS v porovnaní s VRd. Vzhľadom na tesnú štatistickú nesignifikantnosť výsledku v nepriamom porovnaní prínos DaraRd voči režimu VRd v PFS akceptujeme.
- DaraRd v porovnaní s režimom VMP **preukázal prínos v OS a PFS**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s VMP OS HR = ■ (CrI 95 % ■) a PFS HR = ■ (CrI 95 % ■).
- **Akceptujeme rovnaký prínos režimov VCd a Vd ako pri režime VMP** na základe vyjadrení odborníkov a v súlade s hodnotením NIHO 2B/2022.
- DR nepredložil porovnanie DaraRd s relevantnými komparátormi v ukazovateľoch bezpečnosti a kvality života.
- V NMA nebola hodnotená miera odpovede na liečbu, MRD negativita, bezpečnosť a ani kvalita života z dôvodu nedostatku dát alebo ich reportovania a tiež kvôli ich nejednoznačným definíciám naprieč štúdiami.
- V niektorých štúdiách v sieti NMA bola narušená proporcionalita rizík. Zvolený dizajn NMA preto nepovažujeme za vhodný a preferovali sme použitie iných metód nepriameho porovnania, konkrétne parametrickej NMA a piecewise NMA. DR však ani po výzve takéto porovnania nedodal, napriek tomu že v podaní pre anglický inštitút NICE tieto porovnania dodal.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

- Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, **OS**) - definované ako doba od randomizácie do úmrtia.

Morbidita

- Prežívanie bez progresie (z angl. Progression-Free Survival, **PFS**) - definované ako doba od randomizácie do progresie ochorenia, podľa kritérií IMWG, alebo do úmrtia.

Kritériá IMWG pre progresiu:

- zvýšenie o viac, ako 25 % z najnižšej hodnoty odpovede v aspoň v jednom z nasledujúcich parametrov:
 - Ig-M v sére (s absolútnym nárastom > 0,5 g/dl);
 - Ig-M v moči (s absolútnym nárastom >200 mg/24 h);
 - Rozdiel medzi zapojenými a nezapojeným hladinami FLC (uplatňuje sa iba u pacientov bez merateľných hladín Ig-M v sére a moči; s absolútnym nárastom > 10 mg/dl);
 - Percento plazmatických buniek kostnej drene (s absolútnym percentom >10 %);
 - jednoznačný vývoj nových kostných lézií alebo plazmocytómov mäkkých tkanív alebo jednoznačné zvýšenie veľkosti existujúcich kostných lézií alebo plazmocytómov mäkkých tkanív;
 - rozvoj hyperkalcémie (upravený sérový vápnik > 11,5 mg/dl alebo 2,65 mmol/l), ktorú možno pripísať výlučne poruche proliferácie plazmatických buniek [27])

- Kompletná odpoveď/remisia (z angl. Complete Response, **CR**) – definované percentuálnym podielom účastníkov s CR alebo prísnej kompletnej remisie (z angl. stringent Complete Response, **sCR**) podľa kritérií IMWG.

Kritériá IMWG pre CR: (splnenie všetkých nasledovných kritérií)

- negatívna imunofixácia v sére a moči,
- vymiznutie akýchkoľvek plazmocytómov mäkkých tkanív a
- < 5 % plazmatických buniek v kostnej dreni;

Kritériá IMWG pre sCR: (splnenie všetkých nasledovných kritérií)

- kritériá pre CR,
- normálny pomer FLC a
- neprítomnosť klonálnych buniek v kostnej dreni [27].

- Veľmi dobrá čiastočná odpoveď/remisia (z angl. Very Good Partial Response, **VGPR**) podľa kritérií IMWG

Kritériá IMWG pre VGPR:

- Ig-M v sére a moči detekovateľný imunofixáciou, ale nie elektroforézou,
- alebo > 90 % zníženie sérového Ig-M a hladina Ig-M v moči <100 mg/24 h [27].

- Celková odpoveď na liečbu (z angl. Overall Response Rate, **ORR**) – definovaná ako percentuálny podiel účastníkov s čiastočnou remisiou (z angl. Partial Response, **PR**) alebo lepšou odpoveďou (PR, VGPR, CR, sCR) podľa kritérií IMWG.

Kritériá IMWG pre PR:

- > 50 % zníženie sérového Ig-M a za 24 hodín zníženie Ig-M v moči o > 90 % alebo na <200 mg/24 h;
- Ak je Ig-M v sére a moči nemerateľný, vyžaduje sa > 50 % zníženie rozdielu hladín medzi zapojenými a nezapojenými FLC;
- Ak je Ig-M v sére a moči nemerateľný a FLC v sére je tiež nemerateľné, namiesto Ig-M sa vyžaduje >50 % zníženie plazmatických buniek za predpokladu, že východiskové percento plazmatických buniek kostnej drene bolo >30 %;
- Okrem vyššie uvedených kritérií, ak sú prítomné na začiatku liečby, sa vyžaduje aj >50 % zníženie veľkosti plazmocytómov mäkkých tkanív [27].
- Minimálna reziduálna choroba (z angl. Minimal Residual Disease, **MRD**) - percentuálny podiel účastníkov s MRD negatívnou s prahovou hodnotou 1 nádorová bunka na 100 tisíc bielych krviniek.

Kvalita života

- Celková kvalita života – hodnotená v Dotazníku Európskej organizácie na výskum a liečbu kvality života s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, **EORTC QLQ-C30**) – dotazník s 30 otázkami na vlastné ohodnotenie účastníkov.
- Hodnotenie na vizuálnej analógovej stupnici a hodnotenie utility (z angl. EuroQol-5 Dimensions-5 Levels, **EQ-5D-5L**) - 5-stupňový zdravotný dotazník od spoločnosti EuroQool Association Group na vlastné ohodnotenie účastníkov.

4.2.2. Zahnuté klinické štúdie

Zahnuté boli randomizované kontrolované štúdie (z angl. Randomized Controlled Trials, RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s novodiagnostikovaným (neliečeným) mnohopočetným myelómom (MM), u ktorých bola podávaná liečebná kombinácia DaraRd a niektorý z relevantných komparátorov. Neboli identifikované dáta z klinických štúdií porovnávajúce DaraRd s relevantnými kombináciami liečby z klinickej praxe na Slovensku.

DR v žiadosti pre preukázanie účinnosti liečebnej kombinácie DaraRd v porovnaní s relevantnými komparátormi DaraVMP a VMP vychádza z výsledkov klinickej štúdie MAIA a nepriameho porovnania v neverejnej sieťovej meta-analýze (z angl. Network Meta-Analysis, NMA). V odpovedi na 2. výzvu na opravu dodal DR NMA s aktualizovanými dátami a zahrnutým komparátorom VRd.

Pri komparátoroch VCd a Vd DR predpokladá rovnaké OS aj PFS ako pre liečebný režim VMP. Tento predpoklad bol použitý a akceptovaný v rámci hodnotenia NIHO 2B v Žiadosti o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Darzalex (ID 23648) [6, 15].

Popis štúdií

Základná charakteristika klinickej štúdie MAIA [28]:

Štúdia **MAIA** (MMY3008) (NCT02252172) je multicentrická, randomizovaná, otvorená (pacienti aj klinickí pracovníci sú si vedomí podávaného liečiva), aktívne kontrolovaná (experimentálna liečba je porovnávaná so štandardnou liečbou), klinická štúdia fázy 3 s dvoma paralelnými skupinami s intervenčnými liečbami. Dizajn štúdie je graficky znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 2) štúdia bola navrhnutá pre liečebnú intervenciu pre novodiagnostikovaných pacientov s MM nevhodných na ASCT. Štúdia je financovaná držiteľom registrácie Janssen Research & Development, LLC.

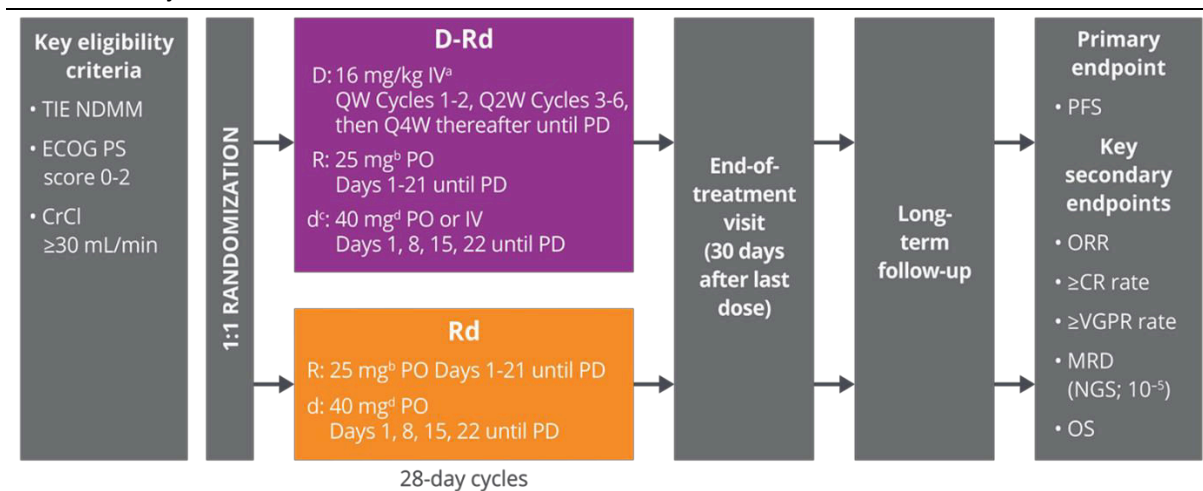
Vhodní pacienti boli náhodne rozdelení do dvoch ramien štúdie: rameno A: kombinácia lenalidomid a dexametazón (**Rd**), rameno B: kombinácia daratumumab, lenalidomid a dexametazón (**DaraRd**). **Daratumumab** (16 mg/kg) je podávaný raz týždenne prvých 8 týždňov (cykly 1 až 2) liečby, každý druhý týždeň po dobu 16 týždňov (cykly 3 až 6) a následne každé 4 týždne (cykly 7+) až do progresie ochorenia alebo neúnosnej toxicity. **Lenalidomid** je užívaný perorálne (p.o.) v dávke 25 mg v dňoch 1.-21. každého 28-dňového cyklu. **Dexametazón** je užívaný p.o alebo intravenózne (i.v.) v dávke 40 mg raz za týždeň. Lenalidomid a dexametazón boli užívané rovnako v oboch ramenách štúdie až do progresie ochorenia alebo neúnosnej toxicity. Všetkým pacientom randomizovaných do ramena DaraRd začiatkom štúdie bol podávaný Dara intravenózne. V priebehu štúdie a po implementácii do protokolu, pacienti stále liečení Dara mali možnosť prejsť na subkutánne (s.c) podanie lieku v prvý deň ktoréhokoľvek cyklu liečby. Subkutánna forma Dara je podávaná formou s.c. injekcie vo fixnej dávke 1800 mg každé 4 týždne až do progresie ochorenia, neúnosnej toxicity alebo konca štúdie. Účastníkom s progresiou ochorenia v ramene A bola sponzorom poskytnutá možnosť liečby s daratumumabom (v ktorejkoľvek liečebnej línii) v následnej fáze štúdie.

Štúdia má 3 fázy:

- 1) Skriningová fáza - 21 dní pred prvou dávkou liečby
- 2) Fáza liečby – od prvého dňa liečby až po ukončenie liečby všetkých účastníkov
- 3) Následná fáza – od ukončenia všetkej liečby až do smrti účastníkov alebo straty kontaktu s ním alebo ukončenia štúdie.

Maximálne trvanie štúdie je 7 rokov od randomizácie posledného účastníka.

Obrázok 2: Dizajn štúdie MAIA



Vysvetlivky: TIE - nevhodní na transplantáciu; NDMM- novodiagnostikovaný MM; CrCl - klírens kreatinínu; D - daratumumab; QW - raz týždenne; Q2W, raz za 2 týždne; Q4W - raz za 4 týždne; PD - progresia ochorenia;
^b Pacientom s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min) sa odporúčalo podávať lenalidomid v dávke 10 mg.
^c V dňoch podávania infúzie daratumumabu bola pacientom v ramene DaraRd dávka dexametazónu podaná ako liek pred infúziou.
^d Znížená dávka dexametazónu 20 mg/týždeň pre pacientov vo veku > 75 rokov alebo s indexom telesnej hmotnosti BMI < 18,5 kg/m².

Zdroj: [6, 29]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Inklúzne kritériá

1. Vek 18 rokov a viac.
2. Účastník musel mať zadokumentovanú diagnózu MM spĺňajúcu kritériá CRAB (hyperkalcémia, obličková nedostatočnosť, anémia a kostné abnormality), monoklonálne plazmatické bunky v kostnej dreni $\geq 10\%$ alebo prítomnosť plazmocytómu potvrdenú biopsiou a merateľné ochorenie definované niektorým zo symptómov: (a) hladiny Ig-M v sére $\geq 1,0$ g/dl alebo v moči ≥ 200 mg/24 hodín (h); alebo (b) Ig-A, Ig-M, Ig-D, Ig-E alebo hladinu Ig-M v sére $\geq 0,5$ g/dl alebo v moči ≥ 200 mg/24 h; alebo (c) hladiny sérového imunoglobulínového voľného reťazca (z angl. Free-light Chain, FLC) ≥ 10 mg/dl a abnormálny pomer sérového Ig kappa a lambda FLC.
3. Účastník musel mať výkonnostný stav 0, 1, alebo 2 definovaný Východnou kooperatívnou onkologickou skupinou (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG).
4. Účastníci s novou diagnózou MM, ktorí neboli vhodní na chemoterapiu vo vysokých dávkach kvôli vysokému veku (65+ rokov), účastníci mladší ako 65 rokov s významnými komorbiditami, u ktorých sa predpokladá negatívny vplyv vysokých dávok chemoterapie s transplantáciou kmeňových buniek.

Exklúzne kritériá

1. Pacient mal diagnostikovanú primárnu amyloidózu, monoklonálnu gamapatiu nejasného významu alebo tlejúci MM (z angl. Smouldering Multiple Myeloma, SMM).
2. Pacient mal diagnostikovanú Waldenströmovu chorobu alebo iné ochorenie, pri ktorom je prítomný Ig-M bez prítomnosti klonálnych plazmatických buniek s léziami kostí.
3. Pacient mal v zdravotnej anamnéze nádorové ochorenie (iné ako MM) v predchádzajúcich 5 rokoch (výnimky sú na posúdení skúmateľa).
4. Pacient mal predchádzajúcu systematickú liečbu MM (okrem núdzového krátkodobého užívania kortikosteroidov).

5. Pacient podstúpil rádioterapiu 14 dní od randomizácie .
6. Pacient bol séropozitívny na vírus ľudskej imunodeficiencie (z angl. Human Immunodeficiency Virus, HIV), hepatitídu B alebo hepatitídu C.

Opis populácie zo štúdie MAIA

Do štúdie bolo zaradených 737 pacientov (369 v ramene A a 368 v ramene B). Priemerný vek zaradených bol 74,1 rokov (štandardná odchýlka 5,55). Zastúpenie žien bolo 47,9 %. Priemerný čas od diagnózy MM po randomizáciu v štúdiu bol 1,3 roka.

Analýzy dát získaných v štúdiu boli vykonávané priebežne:

- Primárna analýza MAIA (ukončenie zberu dát 24. september 2018) pri mediáne sledovania 28 mesiacov [30].
- Priebežná analýza celkového prežívania v štúdiu MAIA (ukončenie zberu dát 19. február 2021) po viac ako 4 rokoch sledovania (medián 56,2 mesiaca) [31].
- Priebežná analýza MAIA - PFS po viac ako 5 rokoch sledovania (medián sledovania 64,5 mesiaca) a OS po viac ako 6 rokoch sledovania (medián sledovania 73,6 mesiaca) [32]. Výsledky z tejto uzávierky dát nie sú v súčasnosti publikované. DR predložil neverejnú prezentáciu odprezentovanú na 64. stretnutí a expozícii Americkej hematologickej spoločnosti (64th ASH Annual Meeting and Exposition 2022).

Základná charakteristika NMA [33]:

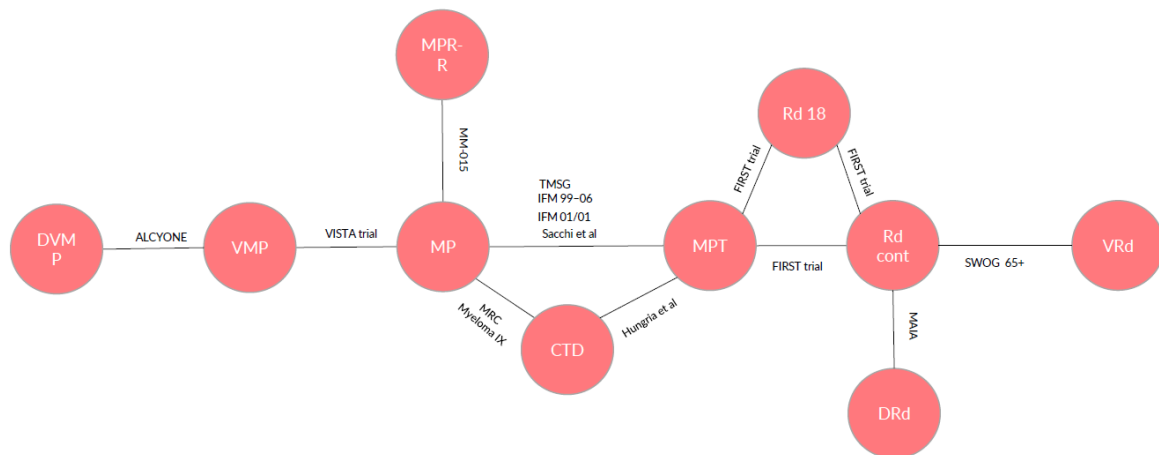
V pôvodnom podaní DR chýbala NMA, na ktorú sa odvolával vo farmako-ekonomickom rozbere. Po emailovej komunikácii DR dodal neverejný technický report k NMA vychádzajúcej z dát z klinickej štúdie MAIA s mediánom sledovania 28 mesiacov a s dátami o bezpečnosti a účinnosti s mediánom sledovania 36,4 mesiacov a neverejný dokument s vybranými výsledkami bez vysvetlenia podkladov z NMA po 64 mesiacoch sledovania zo štúdie MAIA. V rámci aktualizácie DR dodal iba vybrané výsledky v pdf formou prezentácie. Aktualizácia NMA vychádza z dát zo štúdie ALCYONE (DaraVMP vs. VMP) so zberom dát do júla 2019 a mediánom sledovania 40,1 mesiacov a zo štúdie MAIA (DaraRd vs. Rd) so zberom dát do februára 2022 a mediánom sledovania 64 mesiacov.

Do septembra 2022 bolo v systematickom prehľade literatúry zachytených 35 publikácií RCT zo systematického prehľadu literatúry z celkovo z 19 štúdií, z toho 10 bolo nových ale len jedna štúdia s relevantným komparátorom. Dáta z tejto jednej štúdie (OCTANS – DaraVMP vs. VMP v ázijskej populácii) boli v abstrakte z konferencie a preto neboli zahrnuté v analýze. V odpovedi na výzvu na opravu č. 2 DR dodal neverejný dokument s NMA so zahrnutým režimom VRd, ktorý vychádzal z rovnakej analýzy ako výsledky dodané v dokumente dodanom po prvej emailovej komunikácii s DR. K dokumentom s výsledkami z aktualizovanej NMA DR nedodal technický report, pričom sa odvoláva na to, že NMA bola vykonaná rovnakým spôsobom ako je to opísané v technickom reporte NMA vypracovanej z dát po mediáne sledovania 28 mesiacov a s dátami o bezpečnosti a účinnosti s mediánom sledovania 36,4 mesiacov štúdie MAIA.

NMA porovnáva liečebné režimy obsahujúce daratumumab v prvej línii liečby pacientov nevhodných na ASCT a liečebné režimy relevantné pre región Európy, Stredného Východu a/alebo Afriky (z angl. European, Middle East and/or Africa region, EMEA). Hlavnými ukazovateľmi v analýze sú OS a PFS. Analýza bola vykonaná Bayesovskou štatistikou. Všetky porovnania v NMA boli vykonané s využitím modelov s fixnými efektmi (z angl. Fixed Effects, FE) a náhodnými efektmi (z angl. Random Effects, RE). Modely FE a RE boli fitované na dostupné dáta podľa jednotlivých ukazovateľov. Vhodnosť fitovania bola vyhodnotená s využitím informačného kritéria odchýlky (z angl. Deviance Information Criterion, DIC). Bol zvolený FE model na základe nižšieho DIC skóre pre OS (FE: -4,9 vs RE: -3,2) aj pre PFS (FE: -4,2 vs RE: -3,1) a nebola identifikovaná heterogenita.

V odpovedi na výzvu na opravu č. 2 dodal DR dokument s analýzou citlivosti (z angl. Sensitivity Analysis, SA) so zahrnutím štúdie SWOG pre zaradenie režimu VRd do siete. V tejto štúdiu boli zahrnutí aj pacienti vhodní na ASCT, preto do NMA boli zaradené len dáta pacientov nad 65 rokov (uvádzané ako SWOG 65+). Vzájomné prepojenie jednotlivých liečebných režimov ako aj klinických štúdií pre hodnotenie OS je zobrazené v dôkazovej sieti na obrázku nižšie (Obrázok 3) [34].

Obrázok 3: Dôkazová sieť v NMA pre OS

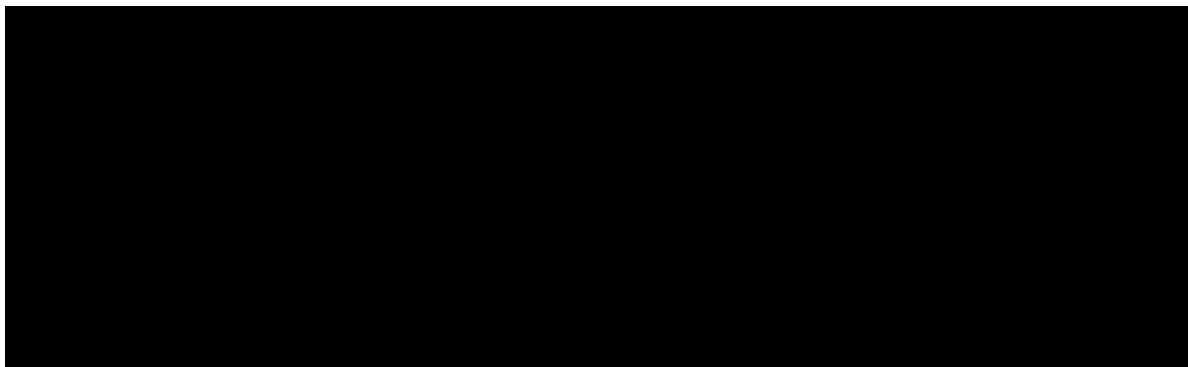


Vysvetlivky: MP – melfalan, prednizón; CTD – cyklofosamid, talidomid, dexametazón; MPT melfalan, prednizón, talidomid; Rd cont - lenalidomid, dexametazón kontinuálna liečba; Rd18 – lenalidomid, dexametazón 18 mesiacov; MPR-R – melfalan, prednizón, lenalidomid a lenalidomid udržiavacia liečba

Zdroj: [48]

Zoznam zahrnutých štúdií v analýze celkového prežívania aj s liečebnými ramenami, OS HR, intervalom kredibility a mediánom trvania sledovania v štúdiách je na obrázku nižšie (Obrázok 4) [34].

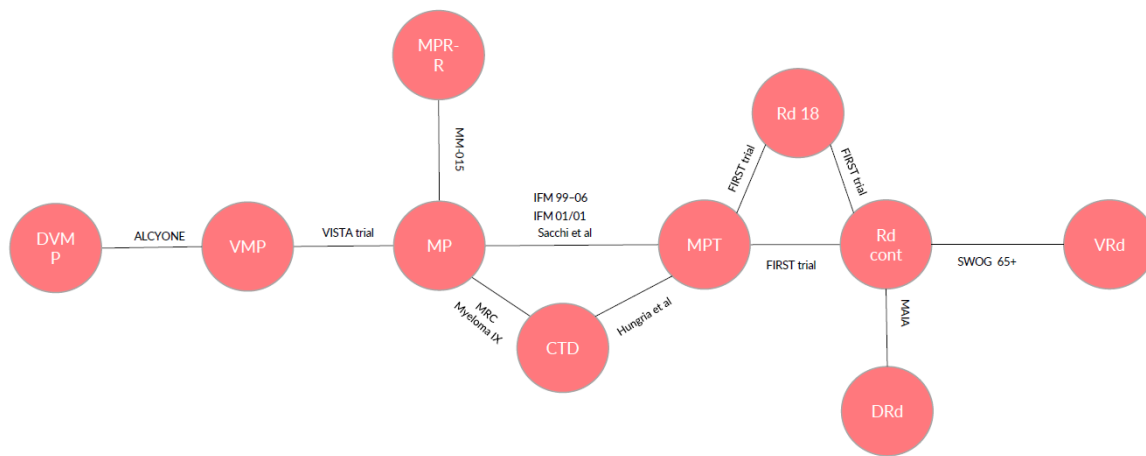
Obrázok 4: Prehľad štúdií zahrnutých v analýze celkového prežívania v NMA



Zdroj: [34]

Vzájomné prepojenie jednotlivých liečebných režimov ako aj klinických štúdií pre hodnotenie PFS je zobrazené v dôkazovej sieti na obrázku nižšie (Obrázok 5). V sieti dôkazov pre porovnanie PFS na rozdiel od OS nie je zahrnutá štúdia TMSG (MP vs. MPT) [34].

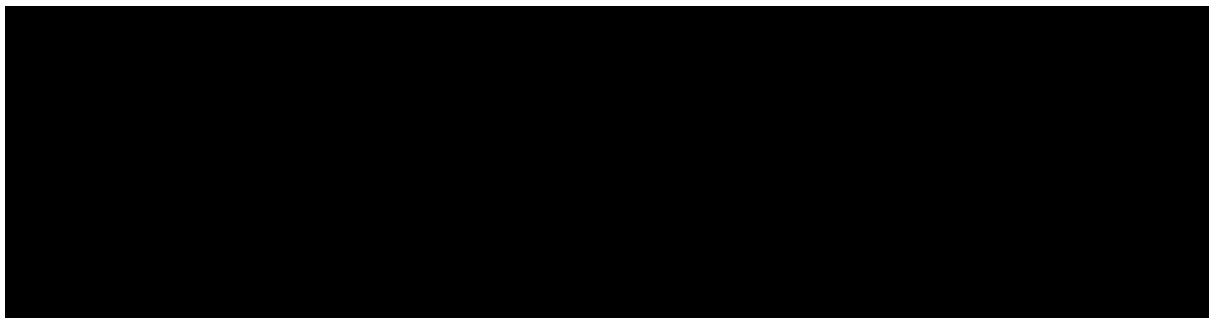
Obrázok 5: Dôkazová sieť v NMA pre PFS



Zdroj: [48]

Zoznam zahrnutých štúdií v sieťovej analýze pre hodnotenie prežívania bez progresie aj s liečebnými ramenami, PFS HR, intervalom kredibility a mediánom trvania sledovania v štúdiách je na obrázku nižšie (Obrázok 6) [34].

Obrázok 6: Prehľad štúdií zahrnutých v analýze prežívania bez progresie v NMA



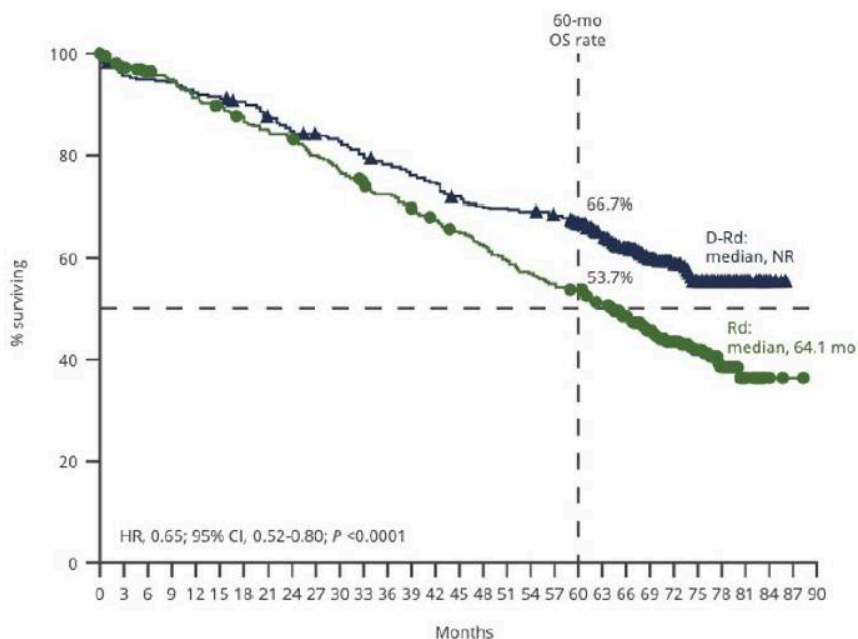
Zdroj: [34]

4.2.3. Výsledky DaraRd v porovnaní s Rd zo štúdie MAIA

Mortalita (D0001)

Pri mediáne sledovania 73,6 mesiacov dosiahla liečebná kombinácia DaraRd predĺženie OS v porovnaní s režimom Rd (HR = 0,65 [95 % CI 0,52-0,80]; $p < 0,0001$). V ramene DaraRd nebol dosiahnutý medián OS, pričom v ramene Rd bol medián OS 64,1 mesiaca. Miera 60-mesačného OS u pacientov liečených DaraRd dosiahla 66,7 % vs. 53,7 % v ramene liečenom Rd (Obrázok 7) [6, 32].

Obrázok 7: OS v štúdií MAIA pri mediáne sledovania 73,6 mesiacov



Zdroj: [6, 32]

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. Intention to Treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Výsledky klinickej štúdie MAIA v ukazovateľoch mortality

	DaraRd (n=368)	Rd (n=369)	DaraRd (n=368)	Rd (n=369)	DaraRd (n=368)	Rd (n=369)	DaraRd (n=368)	Rd (n=369)
Čas analýzy*	28 mesiacov		56,2 mesiacov		64,5 mesiacov		73,6 mesiacov	
OS HR (CI; p)	-		0,68 (95 % CI, 0,53–0,86; p = 0,0013)		0,66 (95 % CI 0,53–0,83; p = 0,0003)		0,65 (95 % CI 0,52–0,80; p < 0,0001)	
Počet úmrtí	62 (16,8 %)	76 (20,6 %)	117 (32 %)	156 (42 %)	-	-	-	-
Medián OS	-	-	-	-	NR	65,5 m	-	64,1m

* čas analýzy je vyjadrený ako medián dĺžky sledovania;

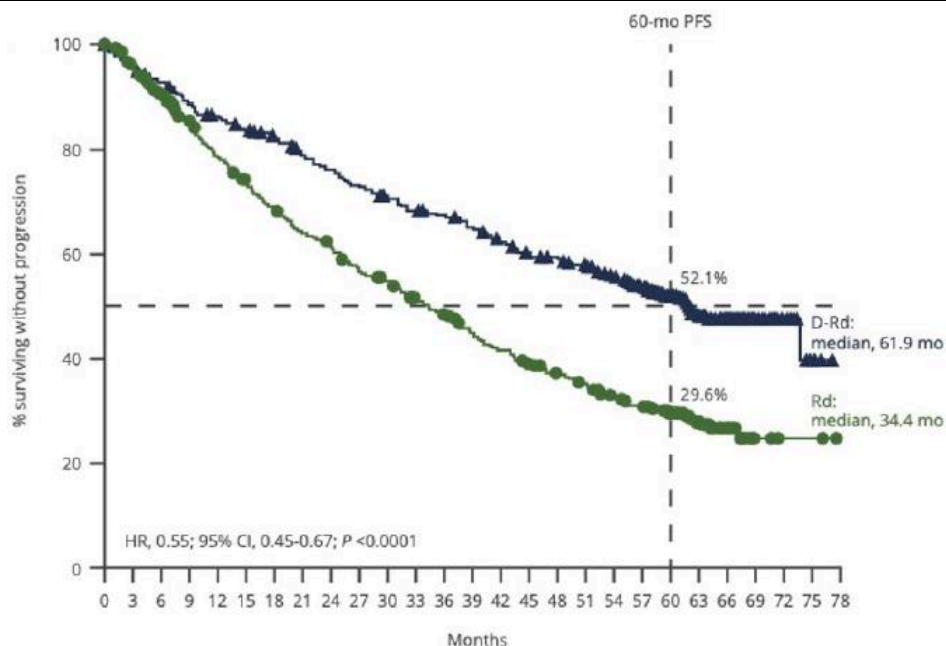
Zdroj: [6, 30, 31, 32]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

PFS

- Pri mediáne sledovania 64,5 mesiacov bol medián PFS v ramene DaraRd 61,9 mesiacov a v ramene Rd 34,4 mesiacov (HR 0,55 [95 % CI 0,45–0,67]; p<0,0001). Miera 60-mesačného PFS u pacientov liečených DaraRd dosiahla 52,1 % vs. 29,6 % v ramene liečenom Rd (Obrázok 8) [6, 32].

Obrázok 8: PFS v štúdiu MAIA pri mediáne sledovania 64,5 mesiacov



Zdroj: [6, 32]

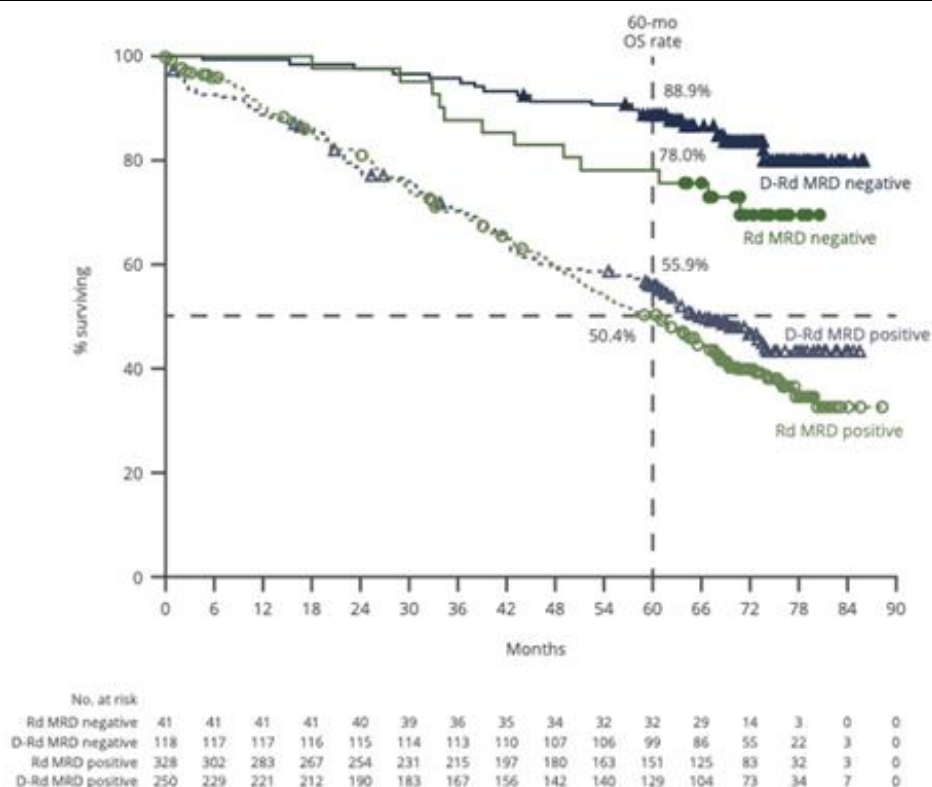
Odpoveď na liečbu

- Pri mediáne sledovania 64,5 mesiacov dosiahlo ORR 342 (92,9 %) pacientov v ramene DaraRd a v ramene Rd ORR dosiahlo 301 (81,6 %) pacientov [6, 32].

Miera negativity MRD

- Pri mediáne sledovania 64,5 mesiacov bola v ramene DaraRd miera MRD negativity 32,1 % a u pacientov liečených Rd bola 11,1 % ($p < 0,0001$). MRD negativita bola v oboch liečebných ramenách spojená so signifikantne dlhším celkovým prežívaním (OS). Miera 60-mesačného OS u všetkých pacientov liečených DaraRd dosiahla 66,7 %, u MRD negatívnych to bolo 88,0 %. Podobne v ramene Rd, kde miera 60-mesačného OS u všetkých pacientov dosiahla 53,7 %, u MRD negatívnych bola 78 % (Obrázok 9) [6, 32].

Obrázok 9: OS na základe MRD negativity v štúdií MAIA pri mediáne sledovania 73,6 mesiacov



Zdroj: [6, 32]

Podrobnosti o výsledkoch v ITT populácii pacientov v ukazovateľoch morbidity sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie MAIA v ukazovateľoch morbidity

	DaraRd (n=368)	Rd (n=369)	DaraRd (n=368)	Rd (n=369)	DaraRd (n=368)	Rd (n=369)
Čas analýzy	28 mesiacov		56,2 mesiacov		64,5 mesiacov	
PFS HR (CI; p); počet udalostí	0,56 (95 % CI 0,43-0,73; p<0,001)		0,53 (95 % CI 0,43-0,66; p<0,0001)		0,55 (95 % CI 0,45-0,67; p<0,0001)	
	45 (8,3 %)	91 (16,8 %)	160 (43 %)	217 (59 %)	-	-
MRD negativita (citlivosť 10 ⁻⁵)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)	114 (31 %)	38 (10 %)	118 (32,1 %)	41 (11,1 %)
ORR	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)	342 (92,9 %)	301 (81,6 %)	342 (92,9 %)	301 (81,6 %)
sCR	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)	130 (35 %)	56 (15 %)		
CR	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)	58 (16 %)	55 (15 %)		
VGPR	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)	110 (30 %)	99 (27 %)		
PD	97 (26,4 %)	143 (38,8 %)	112 (70 %)	171 (79 %)		

Zdroj: [6, 30, 31, 32]

Kvalita života (D0012, D0013) [6, 35]

Počas štúdie MAIA boli zbierané údaje o kvalite života prostredníctvom dotazníkov QLQ-C30 a EQ-5D-5L. Dotazníky pacienti vyplňali na začiatku (pred prvým podaním liečby), následne prvý deň 3., 6., 9. a 12. cyklu liečby, potom každých 6 cyklov až do ukončenia liečby a tiež 8 a 16 týždňov po progresii ochorenia. Hodnoty dotazníka EQ-5D-5L boli transformované do hodnôt EQ-5D-3L a vyjadrené systémom zaužívaným v Spojenom Kráľovstve.

V ITT populácii štúdií bolo dodržiavanie dohodnutých postupov na vyhodnocovanie pacientom reportovaných výsledkov (z angl. Patient-Reported Outcomes, PROs) spočiatku vysoké (> 90 %) až do 12. mesiaca trvania (> 78 %) pre obe ramená štúdie. Podrobné výsledky pacientmi hlásených výsledkov sú na obrázku nižšie (Obrázok 10).

Obrázok 10: Podiel pacientov u ktorých došlo k zhoršeniu alebo zlepšeniu pacientom preportovaných ukazovateľov

PRO	Improvement			Worsening		
	Rd	D-Rd	OR* (95% CI)	Rd	D-Rd	OR* (95% CI)
EQ-5D-5L						
VAS	50.4	54.3	1.17 (0.88 to 1.56)	42.8	44.8	1.09 (0.81 to 1.45)
Global health status/QoL						
Global health status	48.5	52.7	1.18 (0.89 to 1.58)	40.9	43.8	1.12 (0.84 to 1.50)
Functional scales						
Physical functioning	40.9	49.7	1.43 (1.07 to 1.91)	39.6	38.6	0.96 (0.71 to 1.29)
Role functioning	45.5	52.7	1.33 (1.00 to 1.78)	49.1	52.2	1.13 (0.85 to 1.51)
Emotional functioning	42.5	47.0	1.20 (0.90 to 1.60)	35.5	36.1	1.03 (0.76 to 1.39)
Cognitive functioning	34.4	36.1	1.08 (0.80 to 1.46)	49.6	57.3	1.37 (1.02 to 1.83)
Social functioning	38.5	45.4	1.33 (0.99 to 1.78)	50.7	51.1	1.02 (0.76 to 1.36)
Symptom scales						
Fatigue	52.0	62.2	1.52 (1.13 to 2.04)	57.2	60.3	1.14 (0.85 to 1.53)
Nausea and vomiting	18.2	18.8	1.04 (0.72 to 1.51)	34.4	38.6	1.20 (0.89 to 1.62)
Pain	59.6	65.2	1.27 (0.94 to 1.71)	40.7	37.8	0.89 (0.66 to 1.19)

Zdroj: [6, 35]

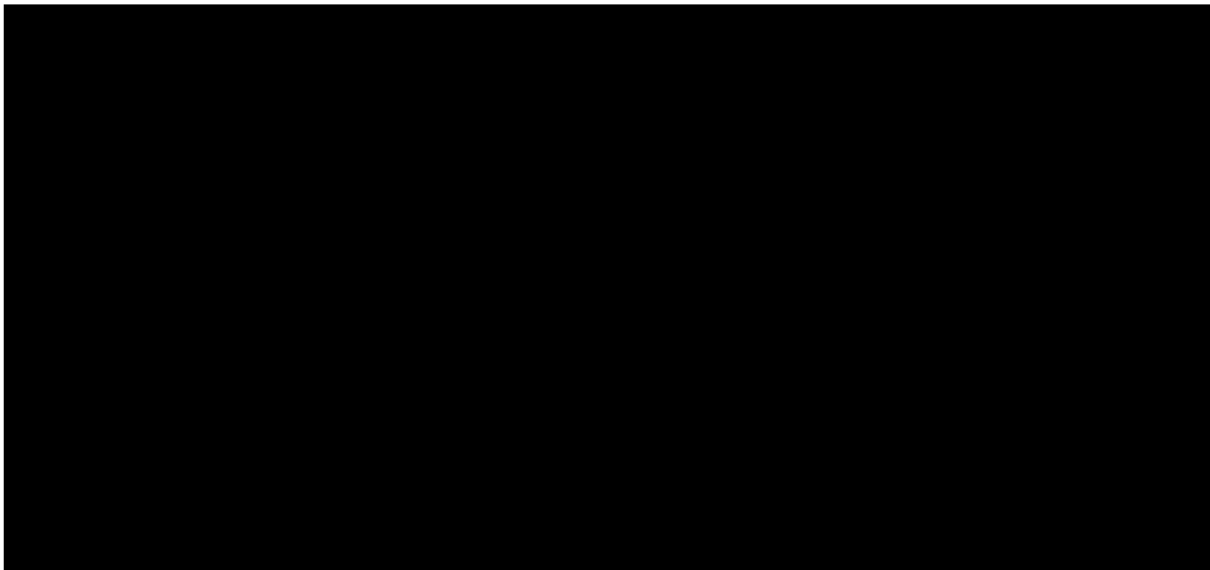
4.2.4. Výsledky DaraRd v porovnaní s DaraVMP, VRd a VMP z NMA

Mortalita (D0001)

Reportujeme výsledky NMA, ktorú DR dodal v odpovedi na výzvu na opravu č. 2 so zahrnutým režimom VRd. Pri porovnaní v HR matici pre OS mal režim DaraRd s DaraVMP HR = ■■■ (CrI 95 % ■■■), v porovnaní s VRd HR = ■■■ (CrI 95 % ■■■) a v porovnaní s VMP HR = ■■■ (CrI 95 % ■■■) (Obrázok 11) [48].

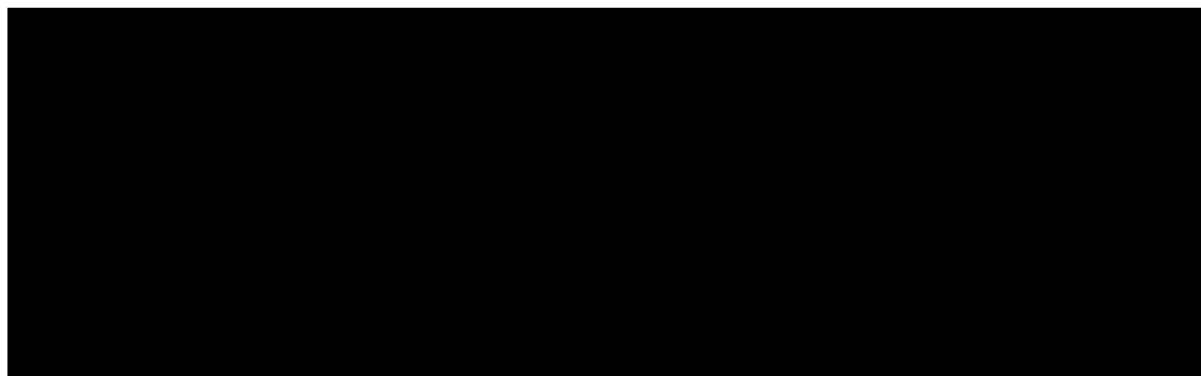
Pravdepodobnosť najlepšej účinnosti z pohľadu OS bola ■■■ % pre DaraRd, ■■■ % pre DaraVMP, ■■■ % pre VRd a ■■■ % pre VMP. Forest plot a rebríček pravdepodobnosti najlepšej účinnosti v OS spomedzi liečebných režimov je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 12) [48].

Obrázok 11: HR matica pre OS v NMA



Zdroj:[48]

Obrázok 12: Forest plot a rebríček pravdepodobnosti umiestnenia na prvom mieste medzi relevantnými liečebnými režimami v OS



Zdroj: [48]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Reportujeme výsledky NMA, ktorú DR dodal v odpovedi na výzvu na opravu č. 2 so zahrnutým režimom VRd. Pri porovnaní PFS v HR matici DaraRd v porovnaní s DaraVMP dosiahol HR = ■ (CrI 95 % ■), v porovnaní s VRd mal HR = ■ (CrI 95 % ■) a pri porovnaní s VMP bol HR = ■ (CrI 95 % ■) (Obrázok 13)[48].

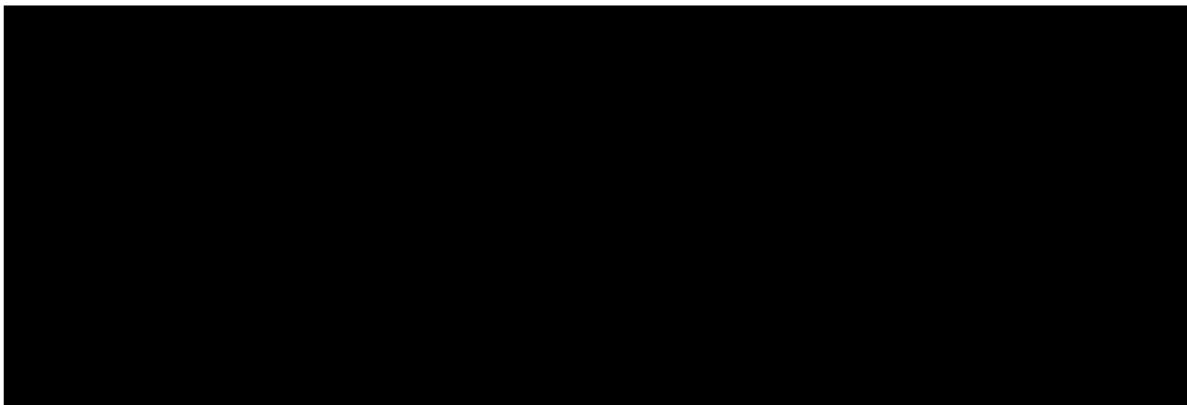
Pravdepodobnosť najlepšej účinnosti z pohľadu PFS bola ■ % pre DaraRd, ■ % pre DaraVMP, ■ % pre VRd a ■ % pre VMP. Forest plot a rebríček pravdepodobnosti najlepšej účinnosti v PFS spomedzi liečebných režimov je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 14) [48].

Obrázok 13: HR matica pre PFS v NMA



Zdroj: [48]

Obrázok 14: Forest plot a rebríček pravdepodobnosti umiestnenia na prvom mieste medzi relevantnými liečebnými režimami v PFS



Zdroj: [48]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotený ukazovateľ

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť DaraRd v porovnaní s Rd bola hodnotená na základe klinickej štúdie MAIA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Bezpečnosť liečby sa hodnotila v populácii pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby v ramene DaraRd (n = 364) a v ramene Rd (n = 365) [31]. Nakoľko nie je podrobný report nežiaducich udalostí zo sledovania s mediánom 64,5 mesiacov podrobnejšie sa venujeme publikovaným dátam zo sledovania s mediánom sledovania 56,2 mesiacov.

Súčasťou NMA ako ani jej aktualizácie nebolo porovnanie bezpečnosti režimu DaraRd s relevantnými komparátormi.

4.3.3. Výsledky DaraRd v porovnaní s Rd

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Celkový počet nežiaducich udalostí zo sledovania s mediánom sledovania 56,2 mesiacov (stupeň 1-5) bol 3 771 v ramene DaraRd a 2 633 udalostí v ramene Rd. Závažné nežiaduce udalosti v ramene DaraRd sa vyskytli u 281 (77 %) z 364 pacientov v skupine DaraRd a u 257 (70 %) pacientov v Rd ramene. Nežiaducich udalostí stupňa 3 a viac bolo v ramene DaraRd spolu 856 a v ramene Rd bolo 533 udalostí, z toho hematologických nežiaducich udalostí bolo 392 v ramene DaraRd a v ramene Rd 312. Nežiaduce udalosti v dôsledku liečby sa vyskytli u 34 (9 %) pacientov v DaraRd skupine a u 32 (9 %) pacientov v Rd skupine. Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí spojených s liečbou nastalo u 46 (13 %) pacientov v DaraRd ramene a u 82 (22 %) pacientov v Rd ramene. Nežiaduce udalosti spojené s liečbou, ktoré viedli k smrti nastali u 34 (9 %) pacientov ramene DaraRd a u 32 (9 %) pacientov ramene Rd [31].

Pri mediáne sledovania 56,2 mesiacov boli najčastejšími nežiadúcimi udalosťami (>15 % pacientov v oboch skupinách) 3 alebo 4 stupňa v dôsledku liečby neutropénia u 197 (54 %) pacientov DaraRd skupiny vs. 135 (37 %) pacientov v Rd skupine, pneumónia 70 (19 %) vs. 39 (11 %), anémia 61 (17 %) vs. 79 (22 %) a lymfopénia 60 (16 %) vs. 41 (11 %). Infekcie 3 a 4 stupňa boli v ramene DaraRd hlásené 151 (41 %) pacientmi a v ramene Rd 106 (29 %) pacientmi, najčastejšia bola pneumónia, ktorú reportovalo 66 (18 %) pacientov v DaraRd skupine a 39 (11 %) pacientov v Rd skupine [31].

Podrobný výskyt nežiaducich udalostí u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby je na obrázku nižšie (Obrázok 15) [31].

Najčastejšími nežiadúcimi udalosťami v oboch ramenách pri mediáne sledovania 64,5 mesiacov bola neutropénia u 224 (61,5 %) pacientov v ramene DaraRd a 166 (45,5 %) v ramene Rd a. Ukončenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bolo v skupine DaraRd 14,6 % a 23,8 % v ramene Rd. Z dlhodobého hľadiska po viac ako 6 rokoch sledovania neboli u pacientov s novodiagnostikovaným MM, ktorí nie sú vhodní na ASCT identifikované žiadne nové bezpečnostné signály súvisiace s liečbou liekom Darzalex v kombinácii s Rd [32].

Obrázok 15: Nežiaduce udalosti hlásené u pacientov štúdiu MAIA pri mediáne sledovania 56,2 mesiacov

	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone group (n=364)				Lenalidomide and dexamethasone group (n=365)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Haematological treatment-emergent adverse events								
Anaemia	93 (26%)	60 (16%)	1 (<1%)	0	71 (19%)	79 (22%)	0	0
Thrombocytopenia	47 (13%)	23 (6%)	9 (2%)	0	43 (12%)	23 (6%)	11 (3%)	0
Leukopenia	31 (9%)	37 (10%)	5 (1%)	0	18 (5%)	20 (5%)	3 (1%)	0
Neutropenia	26 (7%)	136 (37%)	61 (17%)	0	30 (8%)	97 (27%)	38 (10%)	0
Lymphopenia	12 (3%)	41 (11%)	19 (5%)	0	7 (2%)	35 (10%)	6 (2%)	0
Non-haematological treatment-emergent adverse events								
Diarrhoea	207 (57%)	32 (9%)	0	0	165 (45%)	22 (6%)	0	0
Constipation	151 (41%)	5 (1%)	1 (<1%)	0	135 (37%)	2 (1%)	0	0
Peripheral oedema	146 (40%)	8 (2%)	1 (<1%)	0	112 (31%)	3 (1%)	0	0
Back pain	135 (37%)	13 (4%)	1 (<1%)	0	95 (26%)	13 (4%)	1 (<1%)	0
Fatigue	130 (36%)	32 (9%)	0	0	97 (27%)	17 (5%)	0	0
Nausea	125 (34%)	7 (2%)	0	0	86 (24%)	2 (1%)	0	0
Cough	120 (33%)	2 (1%)	0	0	64 (18%)	0	0	0
Asthenia	115 (32%)	18 (5%)	1 (<1%)	0	83 (23%)	16 (4%)	1 (<1%)	0
Bronchitis	112 (31%)	12 (3%)	0	0	79 (22%)	6 (2%)	0	0
Insomnia	111 (30%)	11 (3%)	0	0	102 (28%)	14 (4%)	0	0
Muscle spasms	108 (30%)	2 (1%)	0	0	80 (22%)	4 (1%)	0	0
Dyspnoea	105 (29%)	11 (3%)	1 (<1%)	0	59 (16%)	4 (1%)	0	0
Weight decreased	101 (28%)	10 (3%)	0	0	58 (16%)	11 (3%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	101 (28%)	9 (2%)	0	0	64 (18%)	1 (<1%)	0	0
Arthralgia	94 (26%)	11 (3%)	0	0	71 (19%)	8 (2%)	0	0
Nasopharyngitis	92 (25%)	0	0	0	66 (18%)	0	0	0
Decreased appetite	90 (25%)	3 (1%)	0	0	63 (17%)	2 (1%)	1 (<1%)	0
Upper respiratory tract infection	89 (24%)	6 (2%)	0	0	50 (14%)	4 (1%)	0	0
Pyrexia	86 (24%)	10 (3%)	0	0	58 (16%)	9 (2%)	0	0
Headache	75 (21%)	2 (1%)	0	0	43 (12%)	0	0	0
Pain in extremity	74 (20%)	6 (2%)	0	0	57 (16%)	1 (<1%)	0	0
Dizziness	74 (20%)	4 (1%)	0	0	64 (18%)	2 (1%)	0	0
Vomiting	71 (20%)	4 (1%)	0	0	48 (13%)	2 (1%)	0	0
Cataract	50 (14%)	40 (11%)	0	0	43 (12%)	39 (11%)	0	0
Hypokalaemia	49 (13%)	41 (11%)	5 (1%)	0	34 (9%)	28 (8%)	8 (2%)	0
Pneumonia	40 (11%)	62 (17%)	5 (1%)	3 (1%)	27 (7%)	31 (8%)	5 (1%)	3 (1%)
Hypertension	30 (8%)	29 (8%)	2 (1%)	0	14 (4%)	16 (4%)	0	0
Hyperglycaemia	25 (7%)	24 (7%)	4 (1%)	0	14 (4%)	12 (3%)	2 (1%)	0
Pulmonary embolism	0	23 (6%)	3 (1%)	0	0	16 (4%)	3 (1%)	1 (<1%)
Second primary malignancy*	74 (20%)	46 (13%)

Data are n (%). Grade 1-2 treatment-emergent adverse events that occurred in 20% or more of patients and grade 3, 4, and 5 treatment-emergent adverse events that occurred in more than 5% of patients in either treatment group are shown. Appendix pp 14-26 shows grade 1-2 treatment-emergent adverse events that occurred in 10% or more of patients in either treatment group and all grade 3, 4, and 5 treatment-emergent adverse events. *Second primary malignancies were prespecified in the statistical analysis plan as adverse events of clinical interest.

Table 3: Most common treatment-emergent adverse events in the safety population

Zdroj: [6, 31]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Prie liečebnej kombinácii DaraRd v štúdiu MAIA reportovalo 40,9 % pacientov reakcie spojené s infúziou lieku DARZALEX, prevažne sa vyskytli počas podávania prvej infúzie. Pri subkutánnej forme podávania daratumumabu, neboli podobné udalosti reportované [6].

Hodnotenie s.c. formy lieku preukázalo non-inferioritu v porovnaní s i.v. formou, avšak jednotná dávka 1800 mg predstavuje možné riziko zníženej účinnosti u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou (> 120 kg) [38].

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Daratumumab v kombinácii DaraRd preukázal na základe klinickej štúdie MAIA štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v celkovom prežívaní (z angl. Overall Survival, OS) a prežívaní bez progresie (z angl. Progression-Free Survival, PFS) v porovnaní s Rd. Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, bez významného zvýšenia toxicity.

Režim **DaraRd dosiahol štatisticky významné predĺženie OS v porovnaní s režimom Rd** - pri mediáne sledovania 73,6 mesiacov dosiahla liečebná kombinácia DaraRd (HR = 0,65 (CI 95 % 0,52-0,80; $p < 0,0001$)). V ramene DaraRd nebol dosiahnutý medián OS, v ramene Rd bol medián OS 64,1 mesiaca. Miera 60-mesačného OS u pacientov liečených DaraRd dosiahla 66,7 % vs. 53,7 % v ramene liečenom Rd.

Režim DaraRd dosiahol štatisticky významné predĺženie PFS v porovnaní s režimom Rd - pri mediáne sledovania 64,5 mesiacov bol medián PFS v ramene DaraRd 61,9 mesiacov a v ramene Rd 34,4 mesiacov, miera 5-ročného prežívania bez progresie bola v ramene DaraRd 52,1 % vs. 29,6 % v ramene Rd (PFS HR = 0,55; CI 95 % 0,45-0,67; $p < 0,0001$).

Celkový bezpečnostný profil DaraRd bol horší ako Rd, dodatočná toxicita jasne reflektuje bezpečnostný profil daratumumabu a väčšina nežiaducich udalostí je dobre klinicky zvládnuteľná. Nežiaduce udalosti v dôsledku liečby sa pri mediáne sledovania 56,2 mesiacov vyskytli u 9 % pacientov v DaraRd aj Rd skupine a u 32 (9 %) pacientov v Rd skupine. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami 3 alebo 4 stupňa v dôsledku liečby boli neutropénia u 54 % pacientov DaraRd skupiny vs. 37 % pacientov v Rd skupine, pneumónia 19 % vs. 39,1 %, anémia 17 % vs. 22 % a lymfopénia 16 % vs. 11 %, pri mediáne sledovania 64,5 mesiacov sa nevyskytli nové bezpečnostné riziká.

Pacienti s režimom DaraRd reportovali lepšiu kvalitu života v DaraRd ako v Rd skupine v dotazníkoch EQ-5D-5L a EORTC-QLQ-C30, avšak pre otvorený dizajn štúdie má subjektívne hodnotenie relatívne nízku hodnotu.

Kvalitu klinickej štúdie MAIA považujeme za vhodnú pre preukázanie prínosu DaraRd v porovnaní s Rd u novodiagnostikovaných pacientov s MM nevhodných na ASCT. Táto štúdia však nezahŕňa relevantný komparátor pre NIHO hodnotenie.

Z dôvodu nedostupnosti priameho porovnania DaraRd s relevantnými komparátormi, DR preukazuje klinickú účinnosť na základe NMA.

Na základe predloženej NMA:

- DaraRd v porovnaní s režimom DaraVMP **nepreukázal prínos v celkovom prežívaní (z angl. Overall Survival, OS) a v prežívaní bez progresie (z angl. Progression-Free Survival, PFS)**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s DaraVMP OS HR = ■ (CrI 95 % ■) a PFS HR = ■ (CrI 95 % ■). Režim DaraRd dosiahol numericky lepšie, ale štatisticky nesignifikantné výsledky v OS a v PFS v porovnaní s režimom DaraVMP. Vzhľadom na široké intervaly kredibility, ktoré značne presahujú 1 nepovažujeme prínos DaraRd za preukázaný v porovnaní s DaraVMP.
- DaraRd v porovnaní s režimom VRd **nepreukázal prínos v OS a preukázal prínos v PFS**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s VRd OS HR = ■ (CrI 95 % ■) a PFS HR = ■ (CrI 95 % ■). Režim DaraRd dosiahol numericky lepšie a štatisticky nesignifikantné výsledky v OS a numericky lepšie a štatisticky nesignifikantné výsledky v PFS v porovnaní s režimom VRd. Vzhľadom na široký interval kredibility, ktorý značne presahuje 1 máme za to, že DR nepreukázal prínos v OS v porovnaní s VRd. Vzhľadom na tesnú štatistickú nesignifikantnosť výsledku v nepriamom porovnaní prínos DaraRd voči režimu VRd v PFS akceptujeme.
- DaraRd v porovnaní s režimom VMP **preukázal prínos v OS a PFS**. Režim DaraRd dosiahol v porovnaní s VMP OS HR = ■ (CrI 95 % ■) a PFS HR = ■ (CrI 95 % ■).
- **Akceptujeme rovnaký prínos režimov Vcd a Vd ako pri režime VMP** na základe vyjadrení odborníkov a v súlade s hodnotením NIHO 2B/2022.
- DR nepredložil porovnanie DaraRd s relevantnými komparátormi v ukazovateľoch bezpečnosti a kvality života.
- V NMA nebola hodnotená miera odpovede na liečbu, MRD negativita, bezpečnosť a ani kvalita života z dôvodu nedostatku dát alebo ich reportovania a tiež kvôli ich nejednoznačným definíciám naprieč štúdiami.
- V niektorých štúdiách v sieti NMA bola narušená proporcionalita rizík. Zvolený dizajn NMA preto nepovažujeme za vhodný a preferovali sme použitie iných metód nepriameho porovnania, konkrétne

parametrickej NMA a piecewise NMA. DR však ani po výzve takéto porovnanie nedodal, napriek tomu že v podaní pre anglický inštitút NICE tieto porovnanie dodal.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia MAIA

Klinickú štúdiu MAIA považujeme za relevantnú pre hodnotenie klinického prínosu kombinácie DaraRd, štúdia však neobsahuje porovnanie s relevantným komparátorom. Štúdia je randomizovaná a kontrolovaná, kvalitu z hľadiska dizajnu považujeme za dostatočnú. Pomer pacientov v jednotlivých ramenách bol 1:1. Ukazovatele účinnosti boli analyzované v populácii ITT. Štúdia bola nezaslepená, čo mohlo ovplyvniť výsledky týkajúce sa kvality života, keďže ide o subjektívny ukazovateľ.

NICE konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie s nízkym celkovým rizikom zaujatosti, pričom za možné riziko považuje len otvorený dizajn štúdie [1, str. 45].

Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve (z angl. Canada's Drug and Health Technology Agency, CADTH) analyzovala dáta pri mediáne sledovania 28 mesiacov a podobne konštatovala dobrú kvalitu klinickej štúdie s potencionálnym rizikom zaujatosti v otvorenom dizajne štúdie. Interpretáciu HRQoL považuje za obmedzenú, nakoľko ukazovatele boli sekundárne a neboli zahrnuté do štatistickej hierarchie ani upravené pre multiplicitu. Pri interpretácii výsledkov by sa malo brať do úvahy skreslenie výberu v priebehu času, pretože dlhodobo reportujúci pacienti sú zvyčajne tí, ktorí liečbu najlepšie zvládajú alebo sú zdravší. Reportovanie pacientov však prebiehalo len 12 cyklov (1 cyklus = 28 dní) a ďalšie dáta nie sú dostupné. Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu MAIA považuje za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie DaraRd voči liečbe Rd. Kvalita dôkazu je vysoká [36, str. 57].

Koncové riziko zaujatosti pre štúdiu MAIA bolo Inštitútom pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) v Nemecku hodnotené ako nízke. Riziko zaujatosti podľa IQWiG predstavuje len nazaslepenosť štúdie [37].

Výsledky štúdie sú pri viac ako 5-ročnom (65,5 mesiacov pre PFS, 73,5 mesiacov pre OS) mediáne sledovania relatívne zrelé, nakoľko pri už pri mediáne sledovania 56,3 mesiacov došlo k aspoň 30 % udalostí v morbidite a mortalite. V štúdiu bol dosiahnutý medián PFS v oboch ramenách, medián OS bol čerstvo dosiahnutý len v ramene Rd.

EMA zverejnila hodnotenie na základe dát s mediánom sledovania 28 mesiacov. Zhodnotila, že dostatočný počet pacientov bol vystavený dostatočnému počtu cyklov liečby DaraRd počas dostatočne dlhého času, čo považuje za dostatočné na vyhodnotenie bezpečnosti liečby DaraRd [38].

Sieťová meta-analýza

DR nepredložil technický report k NMA, ktorá bola založená na najnovších dátach a ani k verzii po doplnení alternatívneho scenára s VRd. DR v aktualizovanej verzii NMA deklaruje rovnaký postup ako pri NMA so staršími dátami ale nie je možné zhodnotiť všetky vypracované scenáre a analýzy citlivosti.

V štúdiách v sieti NMA došlo k porušeniu proporčných rizík (z angl. Proportional Hazards, PH) v štúdiách FIRST a MAIA, na čo v podaní pre NICE upozornil DR a následne predložil porovnanie na základe individuálnych patientskych dát pre porovnanie VMP a DaraRd zo štúdií ALCYONE a MAIA [1, str. 77, 82; 39, str. 10]. Vo výzve na opravu č. 3 bol DR vyzvaný na dodanie parametrickej NMA (PNMA) na porovnanie OS a piecewise Cox NMA na porovnanie PFS s relevantnými komparátormi. V hodnotení žiadosti podanej pre NICE došlo k zhode medzi externou hodnotiacou skupinou Bristol Technology Assessment Group (z angl. External Assessment Group, EAG), komisiou a DR, že vzhľadom na porušenie proporčných rizík v štúdiách sieti NMA, je PNMA najlepším spôsobom porovnania intervencie s komparátorom VMP v ukazovateli OS. Pre odvodenie krivky PFS VMP preferuje EAG použitie piecewise NMA s časovo závislými HR [1, str. 334]. V odpovedi na výzvu na opravu č. 3 DR PNMA ani piecewise NMA s časovo závislými HR nedodal, pričom sa odvoláva na skutočnosť, že týmito dokumentami nedisponuje. V uvedenej odpovedi súčasne DR požiadal NIHO o pokračovanie v hodnotení na základe dokumentov dodaných v 1. emailovej komunikácii a v odpovedi na výzvu na opravu č. 2. Hodnotenie na základe dodanej NMA

akceptujeme, avšak dizajn štúdie nepovažujeme za dostatočný na preukázanie prínosu. Výsledky vyvedené z predloženej NMA teda nemusia korešpondovať s reálnymi skúsenosťami a s klinickou praxou. V hodnotení NICE pri porovnaní scenárov s použitím PNMA, štandardnej NMA a piecewise síce viedlo k podobným HR v porovnaní VMP s DaraRd [1, str. 213], avšak v hodnotení NICE neboli zahrnuté režimy DaraVMP a VRd ako relevantné komparátory.

V aktualizovanej NMA dodanej v odpovedi na výzvu na opravu č. 2 so zahrnutým režimom VRd v sieti dôkazov pre OS nebola podľa DR indikácia heterogenity a predpoklad konzistentnosti nebol porušený (■) a podobne aj pre PFS (■). Doba sledovania bola v jednotlivých štúdiách odlišná (30,0-67,0 mesiacov) [48]. Pre potreby nášho hodnotenia sú v dôsledku potreby vytvorenia jednej spojenej siete RCTs v NMA relevantné štúdie: ALCYONE (DaraVMP vs. VMP), VISTA (VMP vs. melfalan + prednizón (MP)), štúdie TMSG, IFM 99-06, IFM 01/01 a Sacchi et al. (všetky MP vs. melfalan + prednizón + talidomid (MPT)), FIRST (MPT vs. Rd) a MAIA (Rd vs. DaraRd).

Pre hodnotenie zaujatosti štúdií v NMA vychádzame z hodnotenia NICE, nakoľko sieť štúdií v NMA dodanej NICE je podobná, v dodanej verzii je tiež zahrnutá štúdia ALCYONE (DaraVMP vs VMP). Hodnotenie validity tejto klinickej štúdie bolo súčasťou NIHO hodnotenia 2B/2022 (ID 23648). NIHO hodnotil dizajn klinickej štúdie ALCYONE ako vhodný pre analýzu prínosu DaraVMP voči liečbe VMP a ako RCT vysokej kvality. Možnú limitáciu predstavoval otvorený dizajn, ktorý mohol vplývať na zozbierané dáta o kvalite života a bezpečnosti [15]. V sieti dôkazov dodanej NICE, nie je zahrnutá štúdia na porovnanie režimov VRd a Rd. V odpovedi na výzvu na opravu č. 2, DR dodal NMA so zahrnutým režimom VRd do siete dôkazov. VRd je do siete zaradené štúdiou SWOG, do ktorej boli zaradení aj pacienti vhodní na ASCT. Preto vstupovali do NMA výsledky len za pacientov nad 65 rokov z tejto štúdie, čo by mohlo zodpovedať statusu nevhodnosti na ASCT. Skupina na hodnotenie dôkazov EAG pre NICE hodnotila riziko zaujatosti RCT v NMA s využitím nástroja Cochrane. EAG vyhodnotila, že riziko zaujatosti predstavuje otvorený dizajn všetkých štúdií v NMA, čo však nepovažuje za významne ovplyvňujúce NMA [1, str. 324].

EAG pre NICE zhodnotila, že postup pre vyhľadávanie štúdií a ich výber bol primeraný. Vybrané štúdie porovnávali aspoň dve relevantné intervencie a vytvorili spojenú sieť dôkazov. Medzi 9 zahrnutými štúdiami boli patientske populácie prevažne podobné. Dve štúdie boli vylúčené kvôli čisto ázijským patientskym populáciám. Dizajn štúdií, intervencie a inklúzne kritériá ako aj hodnotené ukazovatele a definícia PFS bola podobná v štúdiách NMA. EAG však zhodnotila, že v NMA bol zahrnutý relatívne malý počet štúdií, čo spôsobilo istú mieru neistoty nepriameho porovnania. Neistotu vytvára aj dlhá reťaz dôkazov zahŕňajúca pomocné intervencie (liečebné režimy), hlavne pri porovnaní DaraRd a VMP. Analýzu bezpečnosti a kvality života nebolo možné podľa DR vykonať v dôsledku nedostatočných dát alebo ich dostupnosti, prípadne v dôsledku nízkeho počtu udalostí alebo vysokej heterogenity reportovaných výsledkov, rôznej kategorizácie alebo definície pre nežiaduce udalosti a hodnotenie kvality života. V hodnotení NICE boli identifikované nezávislé premenné, ktoré by mohli ovplyvniť výsledky analýzy. Identifikované boli prognostické premenné (OS a PFS) a premenné odporúčané odborníkmi z klinickej praxe (vek, pohlavie, ECOG výkonnostný status, štádium ochorenia, klírens kreatinínu, pečefňové funkcie, typ MM (Ig-G) cytogenetické rizikové faktory). Bola vykonaná analýza senzitivity na určenie významu jednotlivých ukazovateľov na dopad analýzy. [1, str. 354].

Externá validita

Klinická štúdia MAIA

V štúdiu MAIA je vek označený ako hraničný na vhodnosť ASCT pacientov >65 rokov alebo <65 rokov so závažnými komorbiditami. Veková hranica vhodnosti na ASCT odporúčaná v manuáli SmyS pre diagnostiku a liečbu pre SR a ČR je až do 70 rokov [7], nakoľko je však priemerný vek pacientov v štúdiu MAIA 74,5 rokov, predpokladáme, že výsledky sú premietnuteľné do slovenskej patientskej populácie.

Štúdia bola uskutočnená na 212 lokáciách, pričom väčšina participantov štúdie bola z Európy, s najväčším zastúpením pacientov z Francúzska (42,3 %) [28] preto predpokladáme podobnosť s pacientami na Slovensku.

Inklúznym kritériom štúdie bolo ECOG skóre 0-2, ktoré sa predpokladá aj v indikačnom obmedzení Darzalexu. Počet pacientov na základe ECOG skóre bol v jednotlivých ramenách približne rovnaký, s najväčším zastúpením so skóre 1 (48 % a 51 %), následne skóre 0 (35 % a 33 %) a s menším zastúpením skóre 2 (17 % a 16 %) [30]. Predpokladáme, že nakoľko ide o liečbu novodiagnostikovaných pacientov v aktívnej fáze MM, toto rozloženie pacientov v štúdiu môže zodpovedať reálnej praxi.

DR žiada o úhradu s.c. formy liečiva s fixným dávkovaním, pričom daratumumab bol v štúdií MAIA pôvodne podávaný pri i.v. forme. Po schválení s.c. formy daratumumabu bolo pacientom umožnené prejsť na s.c. formu podávania na začiatku ktoréhokoľvek cyklu liečby. Daratumumab má EMA registráciu aj v s.c. forme pre hodnotenú indikáciu v kombinácii s Rd. EMA konštatovala non-inferioritu s.c. podania, bez náznaku výskytu nových nežiaducich účinkov. Počet nežiaducich účinkov súvisiacich administráciou by mal byť v porovnaní s i.v. podaním pri s.c. forme nižší, na základe výsledkov klinického skúšania a hodnotenia EMA [38].

Sieťová meta-analýza

Inklúzne kritériá aj veková hranica pre ASCT boli v štúdiách odlišné, avšak priemerný vek bol v štúdiách podobný (~70-73 rokov). Skupina na posúdenie dôkazov v rámci hodnotenia NICE poznamenala, že pacienti v štúdiách IFM 01/01 a Sacchi et al. boli výrazne starší (~78 rokov). Obe tieto štúdie porovnávali MP vs. MPT. V štúdiách boli odlišné podiely Ig-G pacientov medzi jednotlivými ramenami s rozmedzím 52 % až 83 %. TMSG štúdia mala vyšší podiel Ig-G pacientov (MPT 83 % vs. MP 71 %). Sacchi et al. a TMSG mali uvedenú nerovnosť Ig-G typu v ramenách štúdie. Štádium ochorenia bolo hodnotené podľa medzinárodného systému IMWG, inklúzne kritériá boli všeobecne podobné naprieč sieťou. FIRST a TMSG mali vyššie percento pacientov v štádiu III. a v štúdií Sacchi et al. mal zaznamenanú nerovnosť medzi ramenami u pacientov v štádiu I. a III. Sacchi et al. štúdia mala vysoký podiel pacientov s ECOG skóre 3-4 v porovnaní s ostatnými štúdiami. TMSG štúdia vykazovala nerovnováhu vo výkonnostnom statuse medzi ramenami a mala najväčší podiel pacientov so skóre ≤ 2 [1, str. 41]. Štúdia porovnávajúca režimy Rd a VRd SWOG zahŕňala aj pacientov vhodných na ASCT, preto pre potreby NMA boli do porovnania vybrané len dáta pacientov nad 65 rokov, pri ktorých je predpoklad nevhodnosti na ASCT. Táto populácia je v NMA označovaná SWOG 65+.

DR uvádza, že väčšina zahrnutých štúdií bola vykonaná vo viacerých krajinách sveta, medián veku pacientov bol v rozmedzí 69-79 rokov. HR mohli ovplyvniť tieto základné charakteristiky patientskej populácie: pohlavie, percentuálny podiel Ig-G, región rasa pacientov, vysokoriziková cytogenetika, funkcia pečene (výhoda pre Rd u pacientov so zhoršenou funkciou pečene, avšak malý počet pacientov). Napriek týmto rozdielom, bol ich význam limitovaný a vyhodnotil, že dopady na HR PFS boli konzistentné medzi skupinami [41]. Tento záver akceptujeme, nakoľko aj v hodnotení podobnej NMA NICE konštatoval len mierne odlišnosti v patientskych populáciách a definíciách udalostí, bez významného vplyvu na výsledok [1]. V hodnotení NICE nie je zahrnutá štúdia na zapojenie VRd do siete dôkazov, avšak štúdia bola súčasťou hodnotenia v technickom reporte DR. Taktiež v tejto štúdií je priame porovnanie s režimom Rd a neprepája ostatné štúdie v sieti navzájom, nemala by teda ovplyvniť validitu hodnotenia NICE, avšak je zahrnutie so sebou nesie istú neistotu z pohľadu validity.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Štúdia MAIA stále prebieha a očakávaný koniec štúdie je odhadovaný na január 2026 [28].

V súčasnosti prebieha randomizovaná, multicentrická, otvorená klinická štúdia (NCT03829371) na porovnanie štandardných liečebných kombinácií používaných pri liečbe pacientov s MM nevhodných na ASCT.

V štúdií sú účastníci randomizovaní medzi nasledovné ramená liečby:

- Rameno A – VMP
- Rameno B – Rd
- Rameno A2 – DaraVMP
- Rameno B2 – DaraRd

Prvý cut-off získaných dát je predpokladaná na marec 2024 a v súčasnosti nie sú zverejnené výsledky [40].

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Oslovení odborníci nás upozornili, že došlo k rozšíreniu dostupných liečebných kombinácií pre novodiagnostikovaných pacientov s MM nevhodných na ASCT a od júna 2023 je dostupná liečba kombináciou VRd, ktorú považujeme za relevantného komparátora. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Taktiež sme rozšírili ukazovatele morbidity o ORR a VGPR, na základe ukazovateľov hlavnej klinickej štúdie.

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?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

- **Daratumumab v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

- V predložennom základnom scenári držiteľa registrácie dosiahla kombinácia DaraRd ICUR:
 - voči VMP vo výške ■■■-tisíc eur / QALY,
 - voči VCd vo výške ■■■-tisíc eur / QALY,
 - voči Vd vo výške ■■■-tisíc eur / QALY,
 - voči DaraVMP vo výške ■■■-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je ■■■-tisíc eur / QALY.
- DR dodal v odpovedi na 2. výzvu na opravu aj porovnanie s VRd v rámci analýzy scenárov, kde dosiahla kombinácia DaraRd ICUR voči VRd vo výške ■■■-tisíc eur / QALY, DR však VRd nepovažuje za komparátor.
- V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje režim DaraRd:**
 - ICUR voči VRd vo výške **5,66 mil. eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 54-tisíc eur / QALY,
 - ICUR voči VMP vo výške **183-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY,
 - ICUR voči VCd vo výške **185-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY,
 - ICUR voči Vd vo výške **187-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY,
 - dodatočné náklady voči DaraVMP ■■■-tisíc eur / QALY,
- DaraRd dosahuje klinický prínos :
 - voči VRd: +■■■ QALY,
 - voči VMP, VCd a Vd: +■■■ QALY,
 - voči DaraVMP +0,00 QALY.

V dôsledku nepreukázania prínosu DaraRd voči DaraVMP v OS a v PFS v dodanej NMA, v NIHO nastavení predpokladáme rovnakú účinnosť týchto režimov. Najmä vplyvom tohto nastavenia poklesol klinický prínos DaraRd voči DaraVMP v NIHO scenári na nulový. NIHO preto pri hodnotení nákladovej efektívnosti voči DaraVMP pristupuje formou analýzy minimalizácie nákladov.

Aby bol DaraRd nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie Darzalexu môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 033,94 eur a zľavu ■■■ % oproti navrhovanej úhrade ■■■ eur. Potrebná zľava vychádza z porovnania voči režimu VRd.

Pri uvedenej úhrade je prítomná nízka neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto nepovažujeme za potrebné požadovať od DR dodatočnú zľavu.

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

Za základný scenár DR považujeme farmako-ekonomický model dodaný v odpovedi na 2. výzvu na opravu. DR pôvodne predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami MAIA pri 64,5 mesačnom mediáne sledovania. V rámci výzvy na opravu č. 1 DR doplnil novšie dáta pre OS a TTD so 73,6 mesačným mediánom sledovania. V odpovedi na 2. výzvu na opravu dodal DR farmako-ekonomický model s komparátorom VRd v rámci analýzy scenárov, hoci ho nepovažuje za relevantný komparátor. Predmetom 3. výzvy na opravu bolo dodanie parametrickej NMA (PNMA) a piecewise NMA, ktoré v odpovedi DR neposkytol, pričom sa odvoláva na skutočnosť, že nimi nedisponuje. DR požiadal NIHO o pokračovanie hodnotenia žiadosti na základe doteraz poskytnutých podkladov v rámci výzvy na opravu a v e-mailovej komunikácii.

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 1 týždeň. V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú prvú líniu liečby. Čas do progresie je daný krivkami PFS a zastropovaný krivkami OS, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie MAIA pri 64,5 mesačnom (PFS) resp. 73,6 mesačnom (OS) sledovaní [41]. Po progresii pacienti pokračujú na druhú, resp. tretiu líniu liečby, ktorej zloženie je závislé na prvej línii. Čas do ukončenia liečby DaraRd je daný krivkou TTD odvodenou z výsledkov štúdie MAIA pri 73,6 mesačnom mediáne sledovania. V základnom scenári DR nie je zahrnutý komparátor VRd, tento komparátor bol doložený iba v doplnkovom scenári po 2. výzve na opravu. Krivky OS a PFS komparátorov DaraVMP, VMP a VRd (ktoré neboli súčasťou štúdie) boli modelované naviazaním na referenčné krivky Rd prostredníctvom HR z NMA. Hodnoty HR boli získané z NMA dodanej v odpovedi na 2. výzvu na opravu. DR predpokladá rovnakú účinnosť Vd a VCd ako má liečebná kombinácia VMP.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme. Neakceptujeme nezaradenie VRd ako komparátora, v NIHO nastavení považujeme VRd za relevantný komparátor. Neakceptujeme tiež prínos kombinácie DaraRd v OS v porovnaní s DaraVMP a VRd a v PFS v porovnaní DaraVMP, toto nastavenie detailnejšie diskutujeme v časti 5.2.3. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach, preto jeho použitie akceptujeme.
- Po diskusii s klinickými odborníkmi bol medzi relevantné komparátory podľa NIHO zaradený aj režim VRd, ktorý bol kategorizovaný pred podaním žiadosti DaraRd a je predpoklad o vysokom zastúpení v klinickej praxi v najbližšej dobe.
- Počas hodnotenia NIHO prebiehalo aj hodnotenie NICE v žiadosti o úhradu daratumumabu v rovnakej liečebnej kombinácii a indikácii.
 - Podľa dostupných dokumentov DR predložil podobný ekonomický model ako na Slovensku. Výsledky zo štúdie MAIA boli v podaní pre NICE z mediánu pozorovania 64,5 mesiacov [1, str. 31] a následne im boli dodané dáta pre OS a TTD s mediánom sledovania 73,6 mesiacov [25, str. 6].
 - V priebehu hodnotenia, si NICE vyžiadala dodanie PNMA pre porovnanie OS a piecewise Cox analýzu na porovnanie PFS VMP s DaraRd, vzhľadom na porušenie proporčných rizík v štúdiách v NMA, ktorú DR dodal na hodnotenie. Žiadosť o ich dodanie bola predmetom výzvy na opravu č. 3. Podrobnejšie sa diskusii venujeme v kapitolách 4.4.1 a 4.4.2. Komisia NICE preferuje použitie PNMA na porovnanie účinnosti s VMP [42].
- Na základe hodnotenia klinického prínosu považujeme OS DaraRd za rovnaké ako pri režimoch DaraVMP a VRd a PFS rovnaké v porovnaní s DaraVMP. Túto zmenu podrobnejšie diskutujeme v časti 5.2.3.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Priemerný počiatočný vek v modeli bol 74,1 rokov, prebraný zo štúdie MAIA. V modeli je zvolený časový horizont v dĺžke 30 rokov, čo DR považuje za rovné celoživotnému časovému horizontu. Diskontná sadzba bola 5 % pre prínosy aj náklady. Model pracuje so slovenskými tabuľkami úmrtnosti z roku 2022 a preberá percentuálny podiel mužov a žien zo štúdie MAIA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**, avšak neakceptujeme spôsob zohľadnenia všeobecnej mortality, čo diskutujeme v časti 5.2.4. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vzhľadom na to, že jedným z limitujúcich kritérií vhodnosti pacienta na ASCT je aj vysoký vek, súhlasíme s nastavením počiatočného priemerného veku na 74,1 rokov. V podaní pre NICE DR nastavil začiatočný vek v modeli rovnaký ako je priemerný vek v štúdiu MAIA. NICE toto nastavenie akceptoval, nakoľko pri porovnaní s dôkazmi zo skutočnej praxe (z angl. Real-world Evidence, RWE) konštatoval vysokú podobnosť [1, str. 108].
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou a zohľadňuje pomer mužov a žien, s mierne vyšším zastúpením mužov, čo zodpovedá klinickej praxi a preto akceptujeme nastavenie DR.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po výzve na opravu č.1 predložil výsledky štúdie MAIA s mediánom sledovania 73,6 mesiacov pre OS a TTD a 64,5 mesiacov pre PFS, z ktorých odvodzuje krivky DaraRd.

Pre odvodenie kriviek komparátorov DR v modeli použil výsledky NMA dodanej v odpovedi na 2. výzvu na opravu s výsledkami zo štúdie MAIA s mediánom sledovania 64,5 mesiacov. V dodaných výsledkoch je zahrnutý režim VRd, ktorý DR nepovažuje za komparátor a dodal ho v rámci analýzy scenárov. Na základe porušenia proporcionality rizík v štúdiách v NMA, sme v 3. výzve na opravu žiadali DR, v súlade s predbežným hodnotením NICE, o dodanie PNMA a piecewise NMA. DR ich v odpovedi nedodal, pričom sa odvolával na skutočnosť, že ich nemá k dispozícii. DR zároveň požiadal NIHO, aby pokračoval v hodnotení na základe už dodaných dokumentov a podkladov. Porovnanie účinnosti s komparátormi DaraVMP, VRd a VMP je teda vykonané na základe NMA dodanej v 2. odpovedi na opravu. Hodnoty HR pre DaraRd a Rd voči komparátorom z tejto NMA sú v kapitole 4.2.4. V ekonomickom modeli DR predpokladá rovnakú účinnosť Vd a VCd ako má kombinácia VMP.

V modeli boli brané do úvahy všetky hematologické nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Event, AE) a najčastejšie sa vyskytujúca AE nehematologického charakteru (pneumónia) stupňa 3 a viac zo štúdie MAIA. Incidencia vybraných AE bola zo štúdie ALCYONE pre DaraVMP a VMP, zo štúdie EVOLUTION pre VCd, štúdie UPFRONT pre Vd a zo štúdie SWOG S0777 pre VRd.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme použitie NMA dodanej v 2. odpovedi na výzvu. Nastavenie relatívnej účinnosti DaraRd voči režimom Dara VMP a VRd **neakceptujeme**. **Akceptujeme** nastavenie DR o rovnakej účinnosti Vd a VCd ako VMP. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- V kontexte záverov časti 4 konštatujeme, že DR nepreukázal prínos DaraRd v OS v porovnaní s komparátormi DaraVMP a VRd. V NIHO nastavení sme použili hodnotu HR=1 pre OS DaraRd voči DaraVMP a VRd, čo zvýšilo ICUR voči DaraVMP o 17,74 mil. eur / QALY a voči VRd o 4,97 mil. eur / QALY.
- V kontexte záverov časti 4 konštatujeme, že DR nepreukázal prínos DaraRd v PFS v porovnaní s DaraVMP. V NIHO nastavení sme použili hodnotu HR=1 pre PFS DaraRd voči DaraVMP, čo znížilo ICUR voči DaraVMP o 2,2-tisíc eur / QALY.
- Na základe záverov časti 4 akceptujeme prínos DaraRd voči VRd v PFS.
- Dáta zo štúdie MAIA pre OS považujeme za relatívne zrelé, nakoľko už pri mediáne sledovania 56,2 mesiacov bolo dosiahnutých 32 % udalostí OS v ramene DaraRd a 42 % v ramene Rd a v modeli pracujeme s dátami z mediánu sledovania 73,6 mesiacov (pri týchto nových dátach nebol reportovaný počet udalostí). Dáta pre hodnotenie PFS považujeme za zrelé, nakoľko bol dosiahnutý medián PFS v oboch ramenách štúdie.
- Akceptujeme nastavenie DR o rovnakej účinnosti Vd a VCd ako VMP.
 - V rámci predchádzajúceho hodnotenia NIHO 2B/2022, ktoré hodnotilo liečebný režim DaraVMP v rovnakej indikácii, bola akceptovaná rovnaká účinnosť VCd a Vd ako účinnosť VMP. Argumenty pre akceptáciu rovnakej účinnosti režimov VMP, VCd a Vd uvedené v hodnotení 2B/2022:

- pri porovnaní režimu Vd s VMP nebola preukázaná signifikantná odlišnosť medzi režimami,
 - liečebné kombinácie Vd a VCd nie sú odporúčané v najnovších postupoch EHA-ESMO,
 - režim VMP mal spomedzi nich najdlhší medián OS aj PFS v českej klinickej praxi [15, str. 26] a teda nastavenie je konzervatívne.
- Taktiež podľa vyjadrení odborníkov pre účely tohto hodnotenia majú režimy Vd a VCd rovnakú alebo horšiu účinnosť ako režim VMP.
 - V hodnotení NICE sa EAG a komisia vyjadrili, že podľa nich nebola dokázaná rovnosť VCd a VMP v účinnosti a uprednostňujú nepriame porovnanie (z angl. Matching Adjusted Indirect Comparison, MAIC), nakoľko HR získané v tomto porovnaní môžu naznačovať lepšie výsledky VCd ako VMP [1, str. 340]. DR spochybnil výsledky MAIC, nakoľko v PFS a OS boli HR blízko k 1 a intervaly kredibility presahovali 1. Klinickí odborníci sa pre NICE vyjadrili, že liečebné režimy považujú za rovnocenné [43, str. 11; 44]. Komisia zhodnotila, že v zásade nie je výber porovnania dôležitý, nakoľko má len mierny vplyv na ICUR [25].

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

V základnom scenári DR parametrizuje krivky OS DaraRd a Rd na základe dát zo štúdie MAIA s mediánom sledovania 73,6 mesiacov. Krivky sú modelované osobitne. Krivka Rd je v dodanom modeli použitá len ako referenčná krivka na naviazanie komparátorov DaraVMP, VRd a VMP (zároveň aj režimy VCd a Vd, nakoľko je predpokladaná rovnaká účinnosť s VMP) cez HR z NMA. V základnom scenári DR používa parametrizáciu DaraRd krivky pomocou exponenciálnej funkcie a Rd krivky pomocou Gompertzovej funkcie, ktoré na základe hodnôt AIC (z angl. Akaike Information Criterion) a BIC (z angl. Bayesian Information Criterion) vychádzajú najlepšie. Hodnoty AIC a BIC sú k dispozícii v tabuľke (Tabuľka 5) a grafické znázornenie parametrizovaných kriviek je na obrázkoch nižšie (Obrázok 16, Obrázok 17).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber exponenciálnej funkcie pre modelovanie OS pre režim DaraRd **neakceptujeme**, pre režim Rd **akceptujeme** Gompertzovu funkciu pre OS. V súlade s diskusiou v časti 5.2.3. **neakceptujeme** spôsob modelovania OS kriviek DaraVMP a VRd, nakoľko v nastavení NIHO ich považujeme za rovnaké ako DaraRd. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Preferujeme výber Gompertzovej funkcie na parametrizáciu OS pre DaraRd aj Rd. Pri exponenciálnej funkcii na parametrizáciu DaraRd by prišlo k príliš skorému pretnutiu s krivkou prežívania v bežnej populácii, čo naznačuje, že predikuje príliš vysoké hodnoty prežívania. Gompertzova funkcia vychádza podľa BIC a AIC ako 2. resp. 3. najlepšia pre DaraRd, pričom vizuálne má dobrú zhodu s KM dátami. Zároveň výber funkcie pre parametrizáciu by mal byť zhodný pre intervenciu a komparátor, pokiaľ nie je významný dôvod, pre ktorý tak nerobiť [1, str. 362; 45].
 - Parametrizácia Rd krivky Gompertzovou funkciou v scenári DR má najnižšie hodnoty AIC/BIC, je to však najpesimistickejší scenár pre liečebnú kombináciu Rd.
 - V hodnotení NICE dodal DR na základe dát s mediánom sledovania 64,5 mesiacov parametrizáciu OS exponenciálnou funkciou, EAG konštatovala podobný fit exponenciálnej a Gompertzovej distribúcie s preferenciou ku Gompertzovej. Komisia súhlasila s použitím Gompertzovej parametrizácie a zároveň na ňu DR zrevidoval svoj základný scenár [1, str. 362]. Následne DR dodal NICE dáta k OS s mediánom sledovania 73,6 mesiacov, s Gompertzovou distribúciou, jej použitie však považuje za konzervatívne a preferuje použitie exponenciálnej. EAG naďalej považovala použitie Gompertzovej distribúcie za najlepšie, aj vzhľadom na parametrizáciu Rd. Komisia vyjadrila preferenciu ku gamma funkcii a označila ju za najpravdepodobnejší scenár aj v záverečnom hodnotení [42].
- V scenári DR má výber parametrizácie OS krivky pre Rd významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, nakoľko sa na ňu cez HR nadväzujú všetky relevantné komparátory. Výber Gompertzovej funkcie na parametrizáciu OS pre DaraRd zvýšil ICUR voči VRd o 42,3-tisíc eur / QALY a voči DaraVMP o 20,9-tisíc eur / QALY oproti základnému scenáru DR.

- V NIHO preferovanom scenári výber krivky na modelovanie OS Rd a DaraRd nemá významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, nakoľko predpokladáme rovnakú účinnosť režimov DaraRd, DaraVMP a VRd.

Nastavenie všeobecnej mortality v modeli **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

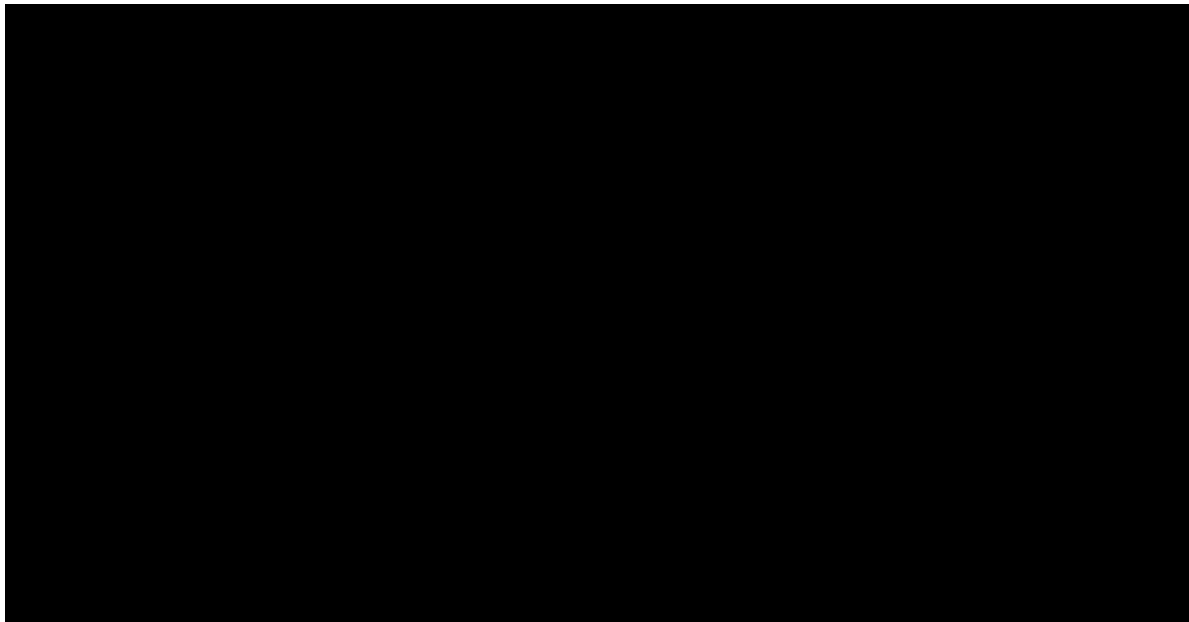
- V dodanom modeli je všeobecná mortalita aplikovaná až pri prenutí extrapolovanej krivky OS s krivkou všeobecnej mortality, k čomu prichádza okolo ■ roku pri exponenciálnej a okolo ■ roku liečby pri Gompertzovej parametrizácii ako je viditeľné na obrázku nižšie (Obrázok 16). Takéto nastavenie **neakceptujeme**.
- V NIHO nastavení sme limitáciu všeobecnou mortalitou upravili na štandardne používaný spôsob, ktorý je klinicky plauzibilnejší. Zapracovanie bolo vykonané spôsobom, pri ktorom sa v každom cykle v OS krivke počíta s mierou rizika (*hazard rate*), ktorá je vyššia - či už z extrapolovanej OS krivky, alebo z krivky všeobecnej mortality.
- Nastavenie všeobecnej mortality aké preferuje NIHO, bolo podľa zverejnených informácií dodané DR aj na hodnotenie NICE [1, str. 119, 412].
- Zakomponovanie mortality všeobecnej populácie viedlo k zvýšeniu ICUR voči VRd o 34,3-tisíc eur / QALY a voči DaraVMP o 17-tisíc eur / QALY oproti základnému scenáru DR.

Tabuľka 5: Hodnoty AIC/BIC pre štandardné parametrizácie pre OS

	DaraRd		Rd	
	AIC	BIC	BIC	BIC
Weibull				
Exponential				
Gompertz				
Log-normal				
Log-logistic				
Generalised Gamma				

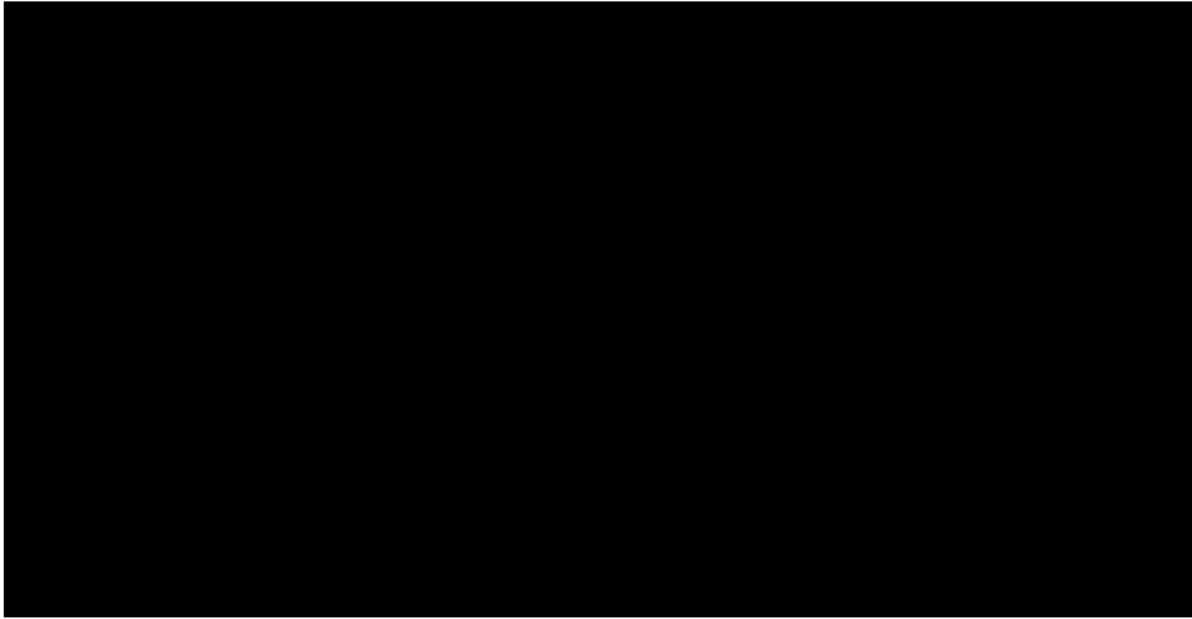
Zdroj: [41]

Obrázok 16: Parametrizácia OS krivky pre DaraRd bez ohraničenia všeobecnou mortalitou, medián sledovania 73,6m



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 17: Parametrizácie OS krivky pre Rd, medián sledovania 73,6m



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti, ktorý bol dodaný DR

Prežívanie bez progresie

V základnom scenári DR parametrizuje krivky PFS DaraRd a Rd na základe dát zo štúdie MAIA s mediánom sledovania 64,5 mesiacov. Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek DaraRd a Rd pomocou exponenciálnej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Krivka Rd je v dodanom modeli použitá len ako referenčná krivka na naviazanie komparátorov DaraVMP, VRd a VMP (zároveň aj režimy VCd a Vd, nakoľko je predpokladaná rovnaká účinnosť) cez HR z NMA. Pri zohľadnení AIC a BIC vychádza exponenciálna funkcia najpriaznivejšie pre DaraRd a v hodnote BIC aj pre Rd (Tabuľka 6). Grafické znázornenie parametrizácie kriviek PFS pre DaraRd a Rd je na obrázkoch nižšie (Obrázok 18, Obrázok 19).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme výber exponenciálnej funkcie pre parametrizáciu PFS pre DaraRd a Rd. V súlade s diskusiou v časti 5.2.3. **neakceptujeme** spôsob modelovania PFS krivky DaraVMP, nakoľko v scenári NIHO ju považujeme za rovnakú ako DaraRd. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

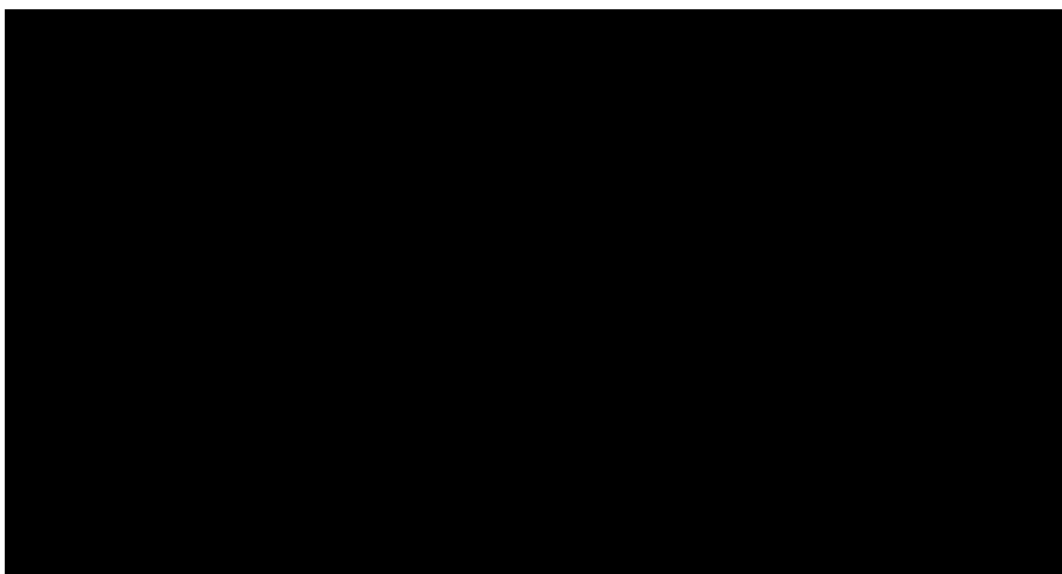
- Krivka PFS parametrizovaná pomocou exponenciálnej funkcie pre DaraRd má dobrý fit s KM dátami a je podľa odborníkov v hodnotení NICE klinicky hodnoverná.
- V podaní pre anglický NICE dodal parametrizáciu PFS krivky exponenciálnou funkciou pre DaraRd a Gompertzovou funkciou pre Rd. V hodnotení NICE bola samostatne parametrizovaná aj krivka VMP dátami z PNMA s použitím Weibullovej funkcie. EAG v hodnotení spochybnila výber rôznych funkcií pre parametrizáciu PFS a preferovala výber Weibullovej funkcie, nakoľko parametrizácia pre VMP, bola možná len Weibullovou funkciou. Výber Weibullovej funkcie DR nebol v dostupných dokumentoch dostatočne argumentovaný a s jej výberom sa nestotožnila ani komisia [1, str. 362].
- Podľa skúmania NIHO, by mal výber Weibullovej funkcie v porovnaní s exponenciálnou funkciou zanedbateľný dopad na ICUR, preto akceptujeme nastavenie DR a výber exponenciálnej funkcie na parametrizáciu PFS pre DaraRd a Rd.
- V súlade s diskusiou v časti 5.2.3 sme nastavili krivku DaraVMP pre PFS na rovnakú ako pre DaraRd.

Tabuľka 6: Prehľad hodnôt AIC a BIC v ukazovateli PFS

	DaraRd		Rd	
	AIC	BIC	BIC	BIC
Weibull				
Log-normal				
Log-logistic				
Exponential				
Generalised Gamma				
Gompertz				

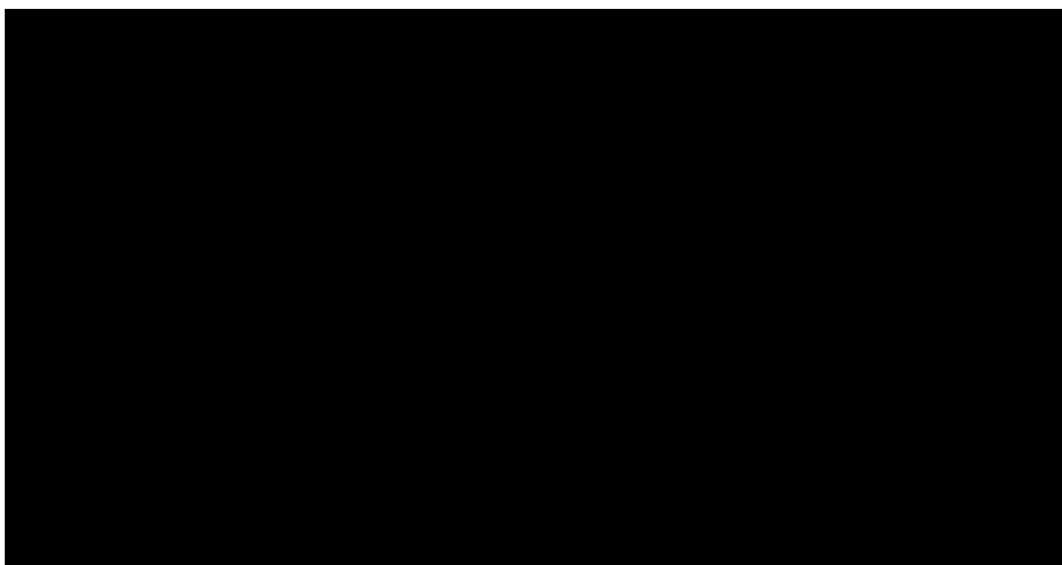
Zdroj: [41]

Obrázok 18: Parametrizácie PFS krivky pre DaraRd bez ohraničenia OS, medián sledovania 64,5m



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 19: Parametrizácie PFS krivky pre Rd bez ohraničenia OS, medián sledovania 64,5m



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti, ktorý bol dodaný DR

Vyrchание prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos DaraRd voči komparátorom časom nevyrchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu DR bez vyrchания prínosu **akceptujeme**, pri ostatných nastaveniach podľa NIHO toto nastavenie nepredstavuje zvýšenú neistotu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nastavenie akceptujeme, vzhľadom na to, že voči kľúčovým komparátorom (DaraVMP a VRd) v scenári NIHO DaraRd nedosahuje prínos v OS. Zároveň hodnotenie bez vyrchания prínosu bolo akceptované v predchádzajúcom hodnotení NIHO 2B/2022, ktoré hodnotilo liečebnú kombináciu DaraVMP v rovnakej indikácii.
- V podaní pre NICE boli krivky OS pre Rd a DaraRd samostatne modelované, čo pri nastavení DR viedlo k tomu, že prínos DaraRd voči Rd sa v čase zväčšoval. DR tento vývoj obhajoval tým, že pri novších výsledkoch MAIA sa *hazard ratio* mierne zlepšovalo voči predchádzajúcim výsledkom. S týmto nastavením nesúhlasila EAG ani komisia, pričom podľa nich nedošlo k zlepšeniu ale len k ustáleniu *hazard ratio* v čase. Preto komisia navrhuje použiť fixné *hazard ratio* pre DaraRd vs Rd od ukončenia sledovania, teda od posledného cut-off dát [25, str. 18]. Keďže v NIHO scenári sú krivky kľúčových komparátorov – DaraVMP a VRd – rovnaké ako krivka DaraRd (a teda už sa neviažu na krivku Rd), nie je pre výsledok nákladovej efektívnosti podstatné vyrchание prínosu DaraRd voči Rd.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty kvality života v závislosti od stavu pred progresiou alebo po progresii, ktoré sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Údaje pochádzajú zo štúdie MAIA, kde boli zbierané prostredníctvom dotazníkov QLQ-C30 a EQ-5D-5L a hodnoty boli transformované do hodnôt EQ-5D-3L. Disutility z dôvodu AE boli DR vypočítané na základe publikácie Brown et al., 2013 [46] na základe výskytu AE s fixným trvaním 28 dní a aplikované v prvom cykle v modeli.

Tabuľka 7: Hodnoty kvality života podľa stavu použité v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou	0,705
Po progresii	0,663

Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie hodnoty kvality života pre jednotlivé zdravotné stavy a disutility na základe AE **akceptujeme**. Predložený model nemal zakomponovanú možnosť použitia zníženia utility v dôsledku zvyšujúceho sa veku, toto nastavenie DR **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme hodnoty kvality života pre zdravotné stavy vychádzajúce zo štúdie MAIA. Predložené hodnoty sú rovnaké aké boli akceptované v podaní pre NICE [1, str. 364].
- Validite údajov o kvalite života sa podrobnejšie venujeme v kapitole 4.4.2.
- Trvanie ako aj rozsah AE bol odlišný od podania pre NICE, kde bolo zahrnutých viac AE s variabilným trvaním. Pri nastavení trvania nám dodaných AE podľa podania pre NICE by došlo k zanedbateľným zmenám ICUR, preto nastavenie DR akceptujeme.
- V NIHO nastavení sme v modeli použili znižovanie utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara a Brazier [47]. V prípade dostupnosti slovenských dát pre zníženie utility s rastúcim vekom, by sme preferovali ich použitie avšak vzhľadom na ich nedostupnosť, sme použili štandardný postup NIHO na základe spomínanej publikácie. Toto zapracovanie do modelu viedlo k zvýšeniu ICUR voči VRd o 26,6-tisíc eur.

5.2.6. Náklady

Čas do ukončenia liečby (z angl. Time to Treatment Discontinuation, TTD)

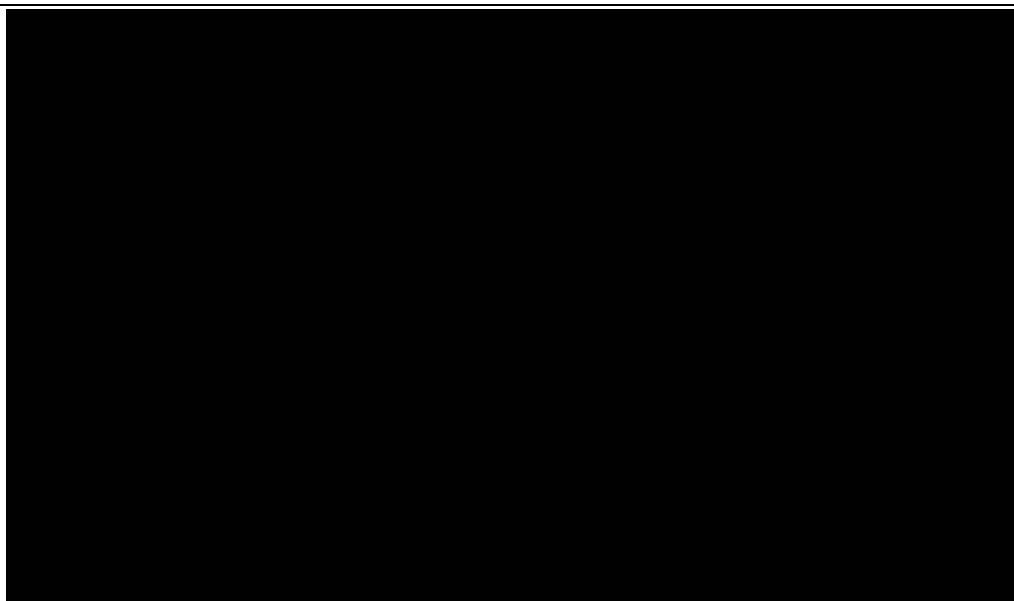
Samostatné modelovanie TTD bolo v modeli zvolené z dôvodu možného ukončenia liečby v dôsledku AE alebo iných dôvodov, aj keď DaraRd sa obvykle užíva do progresie ochorenia. K modelovaniu TTD boli použité dáta zo štúdie MAIA s mediánom dĺžky sledovania 73,6 mesiacov, pričom v základnom scenári DR bola pre režim DaraRd použitá parametrizácia Gompertz, vybraná na základe hodnôt AIC/BIC a zohľadnenia vzťahu medzi odhadmi PFS a TTD. Hodnoty AIC a BIC sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8) a grafické znázornenie možných parametrizácií uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 20). Pre odvodenie TTD krivky DaraVMP DR používa predpoklad zachovania rovnakého podielu pacientov na liečbe voči pacientom bez progresie ako pri DaraRd, vzhľadom na spoločnú hlavnú liečebnú zložku daratumumab. TTD komparátorov VMP, VCD a Vd je pre ich fixné trvanie liečby modelované do progresie (podľa PFS krivky) s maximálnym trvaním liečby v súlade s dávkovaním podľa SPC, ktoré je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 9) a pre VRd je modelované do progresie ochorenia.

Tabuľka 8: Prehľad AIC/BIC kritérií v ukazovateli TTD

	DaraRd	
	AIC	BIC
Weibull		
Exponential		
Gompertz		
Log-normal		
Log-logistic		
Generalised Gamma		

Zdroj: [41]

Obrázok 20: Parametrizácia TTD DaraRd, medián sledovania 73,6m



Zdroj: [41]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme výber Gompertzovej extrapoláčnej krivky pre TTD DaraRd s ohľadom na najlepší štatistický fit a klinickú plauzibilitu v porovnaní s PFS a modelovanie TTD pre komparátory. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Extrapolácia funkciou gamma pre TTD DaraRd má najnižšie hodnoty AIC/BIC ale v porovnaní s krivkou PFS má klinicky neplauzibilný priebeh vzhľadom na krivku PFS.
- V konečnom návrhu odporúčania NICE preferujú pre TTD DaraRd použitie extrapolácie gamma alebo Gompertz. Gamma extrapolácia má najnižšie AIC/BIC avšak pri jej použití by platilo, že po 10 rokoch nikto

neostane na liečbe DaraRd, čo je vzhľadom na krivku PFS nepravdepodobné. Tento scenár považujú aj odborníci v hodnotení pre NICE za nepravdepodobný a predpokladajú, že po 10 rokoch ostane určitý počet pacientov na liečbe, preto preferujú použitie Gompertzovej funkcie [25, str. 12].

- Akceptujeme zotrvanie na liečbe pre komparátory dodané DR. Zotrvanie na liečbe pre režimy VMP, Vd a VCd vychádza z PFS a dávkovania, ktoré zodpovedá dávkovaniu v SPC a pri kombinácii VRd je zotrvanie na liečbe dané progresiou ochorenia.

Jednotkové náklady na lieky

DR v odpovedi na 2. výzvu na opravu aktualizoval náklady na niektoré liečivá, pri ktorých došlo alebo v blízkej dobe príde k zmene úhrady na základe platných rozhodnutí. U liekov pri ktorých od podania k zmene úhrady alebo k dohode o zmene nedošlo vychádza model z úhrad kategorizovaných liekov alebo liekov preplácaných VŠZP nad rámec kategorizácie k marcu 2023. Podrobné náklady na liečivá, liečebné kombinácie a náklady na 1. a 2. rok liečby sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). Nakoľko je dávkovanie, dĺžka liečby a tiež dávkovanie medzi jednotlivými týždňovými cyklami veľmi variabilné, uvádzame výpočet nákladov na rok liečby pre kombinácie v prvej línii liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, úhradu kategorizovaných liekov ako aj úhradu zdravotných poisťovní nad rámec kategorizácie sme porovnali s údajmi k 08/2023 a nenašli sme nezrovnalosti. Použité dávkovanie liekov a dĺžka trvania liečby liečebnými kombináciami sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Tabuľka 9: Popis a náklady na lieky, liekové kombinácie a 1. a 2. rok liečby na 1L

1L	Liečivo	Dávkov v balení	Sila (mg/kg)	Cena (€)	1. rok liečby (€)*		2. rok liečby (€)*		Trvanie liečby podľa SPC** (týždne)
DaraRd	Dara	1	1800	█	█	█	█	█	Do progresie
	R	21	25	1 095	14 842	█	14 472	█	Do progresie
		21	10	729					
	d	20	4	11					Do progresie
20		20	45						
DaraVMP	Dara	1	1800	█	█	█	█	█	Do progresie
	V	1	3,5	133	5 323	█	0	█	54
	M	25	2	65	843		0		54
	P	20	20	6	72		0		54
		20	5	3					
20		5	3						
VMP	V	1	3,5	133	6 920	7 835	0	0	54
	M	25	2	65	843		0		54
	P	20	20	6	72		0		54
		20	5	3					
Vd	V	1	3,5	133	4 259	4 403	0	0	24
	d	20	4	11	145		0		12
		20	20	45					
VCd	V	1	3,5	133	6 388	6 843	0	0	48
	C	50	50	57	347		0		24
	d	20	4	11	109		0		24
		20	20	45					
VRd	V	1	3,5	133	4 259	18 407	0	14 472	24
	R	21	25	1 095	13 872		14 237		Do progresie
		21	10	729					
	d	20	4	11	276		235		Do progresie
		20	20	45					

*náklady na liečbu na jedného pacienta v tejto tabuľke nezohľadňujú progresiu ani TTD

**uvádzame trvanie liečby podľa SPC, v modeli nákladovej efektívnosti sa však pre modelovanie dĺžky liečby pre režim DaraRd a daratumumabu v DaraVMP používa krivka TTD zo štúdie MAIA.

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

Náklady na následnú liečbu

Následná liečba v modeli vychádza z konzultácie DR s Doc. MUDr. Ľubicou Harvanovou, PhD., ktorá pôsobí na Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava. Zloženie následnej liečby je závislé od prvolíniovej liečebnej kombinácie, teda od toho či v 1. línii mal pacient bortezomibový alebo lenalidomidový režim. Pri kombinácii VRd sa aplikuje 50 % následná liečba po bortezomibovom režime a 50 % po lenalidomidovom režime. Percentuálne zastúpenie druhej (2L) a tretej línie liečby (3L) od DR je podrobne rozpísané v tabuľke nižšie (Tabuľka 10). Zotrvanie pacienta na druhej, resp. tretej línii liečby DR modeloval pomocou agregovanej PFS krivky, ktorá vychádza z váženého priemeru PFS kriviek (vážený cez zloženie liečby) modelovaných cez medián PFS a exponenciálnej distribúcie. Mediány PFS použité DR v modelovaní sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 10: Zloženie následnej liečby (2L a 3L) MM u pacientov nevhodných ASCT na Slovensku podľa DR

1L liečby	2L liečby		3L liečby	
	zloženie	podiel	zloženie	podiel
Bortezomibový režim (DaraVMP, VMP, VCd, Vd)	Rd	80 %	DaraVd *	50 %
	IRd	20 %	Pd	30 %
			Paliatívny režim	20 %
Lenalidomidový režim (DaraRd)	VMP	30 %	Pd	50 %
	VCd	30 %	IRd	20 %
	Vd	30 %	Paliatívny režim	30 %
	IRd (vysoké riziko)	10 %		
Kombinovaný režim (VRd)**	Rd	40 %	DaraVd	25 %
	VMP	15 %	Pd	40 %
	VCd	15 %	IRd	10 %
	Vd	15 %	Paliatívny režim	25 %
	IRd	15 %		

* DR u pacientov s 1L liečby DaraVMP nepredpokladá opakované užívanie daratumumabu v následnej liečbe;

**nie je zahrnutý v základnom scenári DR, dodaný ako alternatívny scenár;

IRd - Ixazomib + lenalidomid + dexametazón; Pd - Pomalidomid + dexametazón.

Zdroj: [6, 48]

Tabuľka 11: Medián PFS pre následnú liečbu

Režim	Línia liečby	Medián PFS (mesiace)	Zdroj
Rd	2L	19,6	POLLUX (Dimopoulos MA, San-Miguel J et al. 2018)
VCd	2L	16,3	Montefusco V. Corso A et al. 2020
Vd	2L	7,9	CASTOR (Spencer A, Lentzsch S et al. 2018)
IRd	2L	20,6	TOURMALINE-MM1 (Moreau P, Masszi T et al. 2016)
VMP	2L	16,3	Predpoklad rovnakej hodnoty ako u VCd
DaraVd	3L	9,8	CASTOR (Spencer A, Lentzsch S et al. 2018)
Pd	3L	15,7	NIMBUS (Celgene. 2018)
IRd	3L	17,5	TOURMALINE-MM1 (Moreau P, Masszi T et al. 2016)

Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Na pacientov pokračujúcich na následnú liečbu sme sa DR pýtali v 3. emailovej komunikácii, kde to zdôvodnil odbornou diskusiou s Doc. MUDr. Ľubicou Harvanovou, PhD., ktorú však nedodal. V modeli DR predkladá 100 % pokračovanie na 2L liečby po všetkých 1L režimoch a následne na 3L v závislosti od 1L liečby a to 70 % pri DaraRd, 75 % pri VRd a 80 % v prípade DaraVMP, VMP, VCd a Vd.

- V odpovedi na 3. výzvu na opravu DR dodal zloženie následnej liečby zo štúdie MAIA. Pre obšírnosť liečebných kombinácií uvádzame len kombinácie, ktoré aspoň v jednom ramene dosiahli 5 % zastúpenie v 2L liečby (Tabuľka 12) [49]. Medzi najčastejšie liečebné režimy v 2L liečby po DaraRd patria režimy Vd, VCd a VMP, podobne ako bolo dodané v modeli. Percentuálne zastúpenie týchto režimov je v štúdii nižšie, čo však vzhľadom na množstvo kombinácií v 2L v štúdii MAIA akceptujeme.
- Na základe uvedených informácií nie je jasné, prečo DR nastavil rozdielny postup na 3L liečby ale nastavenie jednotného postupu na 3L pri všetkých kombináciách v 1L na úroveň 80 % by malo len mierny vplyv na ICUR.
- Na základe uvedených informácií tiež nie je jasné, prečo DR nastavil dané zloženie 2L a 3L pri DaraRd. Napríklad po VRd predpokladá užívanie Rd v 2L u 40 % pacientov, pričom pri DaraRd predpokladá nulové zastúpenie Rd v 2L. Opakované použitie lenalidomidového režimu v následnej liečbe nie je vylúčené ani podľa postupov EHA-ESMO, v prípade na citlivosti na lenalidomid (viď Tabuľka 2). Nastavenie následnej liečby (nástup aj zloženie) pre DaraRd na rovnaké ako VRd, by v scenári NIHO malo mierny vplyv na ICUR, je teda spojené s miernou neistotou.

Tabuľka 12: 2L liečby v štúdii MAIA

	Rd	DaraRd n (%)	Celkovo n (%)
Nástup na 2L liečby			
Liečebná kombinácia 2L			
Vd			
VCd			
VMP			
DaraVd			
Rd			
VPd			
VRd			

Zdroj: [49]

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR v modeli zahrnul pravidelné náklady na monitoring pacienta pred progresiou a po nej, jednorazové náklady na monitoring pacienta ku koncu života, náklady na liečbu nežiaducich udalostí a náklady za podanie liekov. Na náklady použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva 01/2022, základné sadzby a katalóg prípadových paušálov Centra pre klasifikačný systém DRG 2023 a zmluvy VŠZP.

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)

V dodanom modeli je možné pri výpočtoch pracovať so zahrnutím alebo nezahrnutím odpadu. DR pri základnom scenári predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý vypočítava výsledky pre jednotlivé komparátory cez VBA makro. Makro v modeli slúži na to, aby pri výbere komparátora na základe indexu prepočítalo nastavenia a uložilo výsledky každého komparátora. To znamená, že v prípade výberu komparátora, sú v časti Model Engine viditeľné podrobné výpočty len pre vybraný komparátor, avšak v časti Results sú výsledky pre všetky zahrnuté komparátory. Pri zmene v modeli bolo potrebné spustiť model cez Run Model na paneli nástrojov na prepočítanie.

Pri dlhšej práci s modelom vyhadzoval Excel problémy (Run Time Error a pod.) a po spustení vyhadzoval nekonzistentné až veľmi nepravdepodobné čísla. Tieto problémy sa dali vyriešiť reštartovaním programu alebo až reštartovaním počítača.

V modeli je mnoho nastavení, ktoré boli dodané pre iné krajiny znefunkčnených, avšak ostali po nich údaje, čo taktiež pôsobí neprehľadne. Z dôvodu komplexnosti vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nemuseli byť kvôli časovej náročnosti dostatočne preštudované a objasnené.

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 64,5 mesačným mediánom sledovania pre PFS a 73,6 mesačným mediánom sledovania pre OS a TTD zo štúdie MAIA (dodaný v odpovedi na výzvu na opravu č. 2). Napriek tomu, že DR nepovažuje VRd za relevantný komparátor, na základe informácií a vyjadrení klinických odborníkov ho v hodnotení NIHO považujeme za relevantný komparátor, preto uvádzame výsledky voči VRd dodané DR v odpovedi na výzvu na súčinnosť č. 2. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). DaraRd je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči VRd s ICUR \blacksquare eur / QALY.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	DaraRd	DaraVMP	VCd	Vd	VMP	VRd*
Roky života (diskontované)	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
QALY						
pred progresiou	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
po progresii	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
zníženie kvôli NÚ	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
spolu	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
Náklady						
PFS lieky	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
PFS podanie liekov	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
AE	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
PFS monitoring	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
2L - lieky, podanie liekov a monitoring na liečbe	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
2L - monitoring bez liečby	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
3L - lieky, podanie liekov a monitoring na liečbe	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
3L - monitoring bez liečby	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
Terminálna starostlivosť	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
spolu	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
DaraRd vs.						
Inkrementálne QALY	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
Inkrementálne náklady	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
ICUR (eur/QALY)						
Prahová hodnota - násobok **		10	10	10	10	10
Prahová hodnota - v eur **		181 086	181 086	181 086	181 086	181 086

*DR nepovažuje za relevantného komparátora;

** doplnené NIHO

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 64,5 mesačných dátach pre PFS a 73,6 mesačných dátach pre OS a TTD ukazuje, že intervencia DaraRd nie je nákladovo efektívna voči VRd pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero 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):

- DR nepreukázal prínos intervencie DaraRd voči komparátorom DaraVMP a VRd v OS a voči DaraVMP v PFS. Numericky v týchto prípadoch dochádza k prínosu, avšak v dôsledku širokých intervalov kredibility a významného presahu cez 1, nie je možné s určitosťou deklarovať dostatočne robustné preukázanie prínosu. V NIHO nastavení preto považujeme režimy DaraRd, DaraVMP a VRd za rovnocenné v ukazovateli OS a režimy DaraRd a DaraVMP za rovnocenné v ukazovateli PFS.
- Do modelu bolo zapracované zníženie utility z dôvodu rastúceho veku podľa Ara a Brazier.
- Do modelu bola zapracovaná mortalita všeobecnej populácie do každého cyklu pri OS, nakoľko v predložennom modeli došlo k zohľadneniu mortality všeobecnej populácie až od momentu pretnutia krivky OS s krivkou všeobecnej mortality.
- Pre parametrizáciu OS krivky preferujeme výber Gompertzovej funkcie pre intervenciu.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok nákladovej efektívnosti v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia DaraRd dosahuje nákladovo neefektívny ICUR voči VRd vo výške **5,66** mil. eur/QALY (Tabuľka 14).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť výška ÚZP za jedno balenie Darzalex v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom pri indikácii novodiagnostikovaného MM u pacientov nevhodných na ASCT **■ eur**, čo znamená zľavu **■ %** oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške **■ eur**.

Tabuľka 14: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	DaraRd	DaraVMP	VCd	Vd	VMP	VRd
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■	■
QALY						
pred progresiou	■	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■
Náklady						
PFS lieky	■	■	■	■	■	■
PFS podanie liekov	■	■	■	■	■	■
AE	■	■	■	■	■	■
PFS monitoring	■	■	■	■	■	■
2L - lieky, podanie liekov a monitoring na liečbe	■	■	■	■	■	■
2L - monitoring bez liečby	■	■	■	■	■	■
3L - lieky, podanie liekov a monitoring na liečbe	■	■	■	■	■	■
3L - monitoring bez liečby	■	■	■	■	■	■
Terminálna starostlivosť	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■
DaraRd vs.						
Inkrementálne QALY		*	■	■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■	■	■
ICUR (eur/QALY)		CMA*	184 948	187 012	183 499	5 663 887
Prahová hodnota - násobok		-	10	10	10	3
Prahová hodnota - v eur		-	181 086 €	181 086 €	181 086 €	54 325 €

*inkrementálne QALY považujeme za nulové, nakoľko prínos bol len ■ iba v dôsledku rôzneho výskytu NÚ a tento prínos nepovažujeme za dostatočný, vykonaná analýza minimalizácie nákladov (CMA)

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

5.3.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti (*Tabuľka 15*). Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, 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: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Zdroj: NIHO

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku. To znamená, že vnímame nízke riziko, že pri uvedenej nákladovo-efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Máme za to, že miernu neistotu spojenú so zložením následnej liečby po DaraRd a komparátoroch vyvažuje pozitívne riziko z použitia predpokladu, že režimy DaraVMP a VRd sú rovnako účinné v OS ako DaraRd, napriek numerickému prínosu.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Darzalex v treť rok vo výške ■ mil. eur, hrubý dopad kombinácie DaraRd ■ mil. a čistý dopad odhadujeme vo výške ■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., Odhad je spojený so strednou mierou neistoty, ktorá vyplýva z penetrácie režimu DaraRd do klinickej praxe a v odhade nahrádzanej liečby.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Za základný scenár DR považujeme model dopadu na rozpočet dodaný v odpovedi na 2. výzvu na opravu, v ktorom sú aktualizované úhrady za nahrádzanú liečbu. DR predpokladal postupný prírastok nových pacientov v nasledujúcich rokoch, so začiatkom od 01/2024. DR používa prepočet na 7-dňové cykly, do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC, miera udržania sa na liečbe je rovnaká ako v modeli nákladovej efektívnosti a jednotkové náklady na daratumumab v kombinácii DaraRd podľa navrhovanej úhrady ■ eur. DR kvantifikoval nahrádzanú liečbu podľa aktuálnych podielov DaraVMP, VMP, VCd a Vd. V nahrádzanej liečbe DR nezahrnul režim VRd. Zloženie nahrádzanej liečby podľa plávajúceho roka od zaradenia režimu DaraRd je v tabuľke nižšie (Tabuľka 16).

Tabuľka 16: Nahrádzaná liečba podľa DR - podľa plávajúcich rokov

	rozliečení	1	2	3	4	5	6
DaraVMP	26 %	26 %	29 %	30 %	31 %	33 %	34 %
VCd	34 %	34 %	33 %	32 %	32 %	32 %	31 %
Vd	20 %	20 %	19 %	19 %	19 %	19 %	19 %
VMP	20 %	20 %	20 %	19 %	18 %	16 %	16 %
VRd	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
spolu	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Zdroj: [6, 48]

Pre výpočet pacientov vhodných na liečbu v kombinácii DaraRd vychádza DR z priemernej incidencie na základe údajov NCZI z rokov 2017-2021. Cieľovou populáciou DR je 170 pacientov ročne, ktorí sú vhodní na liečbu režimom DaraRd (novodiagnostikovaní pacienti s MM nevhodní na ASCT). DR predpokladá 34-■ % penetráciu DaraRd v cieľovej populácii s postupným nábehom. Maximálnu penetráciu odhaduje DR po 6 rokoch od kategorizácie s ■ (■ %) pacientmi za rok. Tabuľku s odhadovanými počtami liečených pacientov kombináciou DaraRd je uvedená nižšie (Tabuľka 17).

Tabuľka 17: Odhadovaný počet pacientov liečených kombináciou DaraRd v rokoch 2024-2028 podľa DR

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov s novodiagnostikovaným MM – priemer	339	339	339	339	339	■
z toho liečených (78,3 %)	265	265	265	265	265	■
z toho nevhodných na ASCT (64,31 %) = vhodná populácia na DaraRd	170	170	170	170	170	■
Penetrácia DaraRd	34 %	38 %	42 %	45 %	47 %	■ %
Počet pacientov začínajúcich liečbu DaraRd	58	65	71	76	80	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	54	106	155	200	■
Spolu liečení pacienti DaraRd	58	119	176	231	280	■

Zdroj: [6, 48]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 18, Tabuľka 19). Model DR sme upravili na rozšírenie IO v ZKL od 1.3.2024.

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet pri úhrade navrhovanej DR, rozpočítané na roky, pri kategorizácii od 1.3.2024

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti DaraRd	■	■	■	■	■	■
Náklady na Darzalex v DaraRd	■	■	■	■	■	■
Náklady na Rd v DaraRd	■	■	■	■	■	■
Náklady na DaraRd spolu	■	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■	■
Dopad na rozpočet	■	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet pri úhrade navrhovanej DR, rozpočítané na obdobia

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Spolu liečení pacienti DaraRd	■	■	■
Náklady na Darzalex v DaraRd	■	■	■
Náklady na Rd v DaraRd	■	■	■
Náklady na DaraRd spolu	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Dopad na rozpočet	■	■	■

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 odvodenie veľkosti vhodnej populácie. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Odborníci vo vstupoch k hodnoteniu uvádzajú, že ročne je diagnostikovaný MM približne 300 pacientom, z čoho sú asi 2/3 pacientov nevhodných na ASCT. Podľa odborníkov je teda cieľová populácia 200 pacientov ročne, pri ktorých je možné použiť režim DaraRd.

Neakceptujeme predpoklady DR o maximálnej penetrácii DaraRd a predpokladáme rýchlejší nábeh. **Neakceptujeme** zloženie a spôsob výpočtu nahrádzanej liečby. DR predpokladá rovnomerné nahradenie komparátorov, ktoré vychádza z percentuálneho zastúpenia v súčasnej praxi, do ktorej nezahrnul režim VRd. Nahrádzanie režimov DaraRd podľa súčasného zastúpenia v praxi považujeme na základe odborných vstupov za nepravdepodobné. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V hodnotení sme zvýšili maximálnu penetráciu režimu DaraRd z ■■■ % na 60 %.
 - Pri maximálnej penetrácii odhaduje DR, že ■■■ (■■■ %) novodiagnostikovaných pacientov by mohlo nastúpiť na liečbu DaraRd.
 - Odborník B odhaduje približne 120 pacientov ročne vhodných na režim DaraRd a odborník C podobne odhaduje 100-140 pacientov ročne, z cieľovej skupiny 200 pacientov. Po spriemerovaní odhadov odborníkov, sme odhadli maximálnu penetráciu režimu DaraRd na 60 %.
- Predpokladanú rýchlosť penetrácie DaraRd do klinickej praxe považujeme za pomalú a nepravdepodobnú z viacerých dôvodov:
 - Režim DaraRd je indikovaný na použitie v prvej línii liečby MM, teda noví pacienti môžu byť ihneď liečení DaraRd v prípade dostupnosti.
 - Predpísanie liečby DaraRd je obmedzené na vybrané odborné pracoviská, pri ktorých je predpoklad o dobrej informovanosti o aktuálnej liečbe.
 - Odborníci tiež vyjadrili preferenciu liečiť režimom DaraRd v prípade jeho dostupnosti, na základe výsledkov klinických štúdií.
- V prvý rok akceptujeme penetráciu na úrovni 34 % a následne od druhého roku sme nastavili maximálnu penetráciu 60 %. Podobný prístup v aspekte rýchlosti nábehu pacientov na liečbu bol zvolený aj v prípade predchádzajúceho hodnotenia NIHO 2B/2022 ako aj v podaní pre kategorizáciu VRd (ID 28070).
- Predpokladáme, že režim DaraRd by mohol predovšetkým nahradiť režim VMP, čiastočne DaraVMP a VRd a v menšej miere VCd a Vd. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:
 - DR vo svojej žiadosti o kategorizáciu nepovažuje režim VRd za komparátor a pri výpočte dopadu na rozpočet DR predložil zastúpenie VRd 0 % v nahrádzanej liečbe.
 - DR neuvádza, z akých dát vychádza pri odhadovaní nahrádzanej liečby režimom DaraRd. V modeli predpokladá mierne znižovanie zastúpenia režimov VCd, VMP a Vd a postupné mierne navyšovanie zastúpenia režimu DaraVMP, ktorý bol zaradený do ZKL 02/2023 (Tabuľka 16).
 - Máme za to, že režim DaraVMP má väčší podiel v nahrádzanej liečbe. DR pre hodnotenie žiadosti o kategorizáciu DaraVMP (NIHO hodnotenie 2B/2022) predpokladal vyššiu maximálnu penetráciu (39 %) režimu DaraVMP ako v modeli dodanom pre hodnotenie tejto žiadosti (34 %). Zároveň DR pri tomto podaní DR nezohľadnil závery hodnotenia NIHO 2B/2022, ktoré predpokladá maximálnu penetráciu režimu DaraVMP od druhého roku od kategorizácie režimu DaraVMP do klinickej praxe.
 - Podľa odborníkov v súčasnej praxi sú režimy VCd a hlavne Vd predpisované komorbídnym pacientom alebo pacientom s obličkovou nedostatočnosťou, pre ktorých nemusí byť intenzívny „tripleťový režim“ vhodný. Je preto nepravdepodobné, že by režim DaraRd rovnomerne nahradil všetky režimy podľa súčasného zastúpenia v praxi. Pri nahrádzanej liečbe v NIHO scenári predpokladáme nižšiu mieru nahrádzania režimov VCd a Vd a ich nižšie zastúpenie v praxi bez klesajúcej tendencie. Pre režim VRd predpokladáme postupné mierne zvýšenie zastúpenia, nakoľko je to režim so súčasnou kategorizáciou a dobrými výsledkami. Predpokladáme, že režim VMP bude postupne takmer úplne nahradený režimom DaraRd. Tieto predpoklady boli konzultované odborníkmi a ohodnotené ako za pravdepodobné. Percentuálne zloženie nahrádzanej liečby v NIHO nastavení je zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).
- Model dopadu na rozpočet predložený DR bol upravený v pomenovaných parametroch a zároveň predpokladáme, že k rozšíreniu indikačného obmedzenia Darzalex v predmetnej indikácii by mohlo byť od 1.3.2024.

Tabuľka 20: Nahrádzaná liečba – predpoklad NIHO, podľa plávajúcich rokov

	rozliečení	1	2	3	4	5	6
DaraVMP	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
VCd	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %
Vd	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %
VMP	10 %	10 %	5 %	0 %	0 %	0 %	0 %
VRd	30 %	30 %	35 %	40 %	40 %	40 %	40 %
Spolu	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

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

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

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 od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, hrubý dopad kombinácie DaraRd ■ mil. a čistý dopad kombinácie DaraRd vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený so strednou mierou neistoty, ktorá vyplýva z penetrácie režimu DaraRd do klinickej praxe a v odhade nahrádzanej liečby. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 21, Tabuľka 22).

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, pri kategorizácii od 1.3.2024

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	49	95	102	104	102	102
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	46	126	201	265	315
Spolu liečení pacienti DaraRd	49	141	228	305	367	417
náklady na Rd v DaraRd	295 918 €	1 236 055 €	2 413 430 €	3 479 269 €	4 234 598 €	4 888 320 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (mix DaraVMP, VRd, VMP, VCd, a Vd)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Darzalex pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
Náklady na Darzalex pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (hrubý = náklady DaraRd)	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (čistý = DaraRd – nahrádzané)	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	58	102	102
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	54	140
Spolu liečení pacienti DaraRd	58	176	242
Náklady na Rd v DaraRd	422 461 €	1 447 875 €	2 598 525 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (mix DaraVMP, VRd, VMP, VCd, a Vd)	■	■	■
Náklady na Darzalex pri požadovanej úhrade	■	■	■
Náklady na Darzalex pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Spolu hrubý dopad DaraRd pri požadovanej úhrade (hrubý = náklady DaraRd)	■	■	■
Spolu hrubý dopad DaraRd pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad DaraRd pri požadovanej úhrade (čistý = DaraRd – nahrádzané)	■	■	■
Spolu čistý dopad DaraRd pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

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
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
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?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania 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 vplyva 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 neplnoleté 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 DaraRd v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. MRD negativita, eliminovanie čo najväčšieho množstva klonálnych buniek a odpoveď na liečbu majú vysokú hodnotu a mali by byť jedným z primárnych cieľov liečby MM v prvej línii, nakoľko prinášajú predĺženie celkového prežívania a prežívania bez progresie ochorenia [1, 50]. MRD hodnotenie je považované za najcitlivejšiu metódu hodnotenia v súčasnosti a bolo odporúčané v aktualizovaných IMWG kritériách odpovede na liečbu. Napriek tomu, že výskyt nežiaducich udalostí bol vyšší po pridaní daratumumabu k Rd liečbe, všeobecný prínos liečby bol vyhodnotený ako vyšší v porovnaní s rizikom. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Všetci traja oslovení odborníci uvádzajú nedostatočné možnosti inovatívnej liečby v 1. línii liečby pacientov s MM nevhodných na ASCT, ktorú je potrebné posilniť nie len kvôli oddialeniu relapsu ochorenia ale tým aj znížiť potrebu používania ďalších finančne náročných následných liečebných režimov. Sťažujú sa na nízku dostupnosť inovácií na Slovensku a nemožnosť dodržiavať medzinárodné odporúčania liečby EHA-ESMO. Odborníci sa vyjadrili, že liečebný režim DaraRd je odporúčaný medzinárodnými smernicami a podľa klinických štúdií je vysoko efektívny v predĺžení PFS a OS s dobre kontrolovanou toxicitou. Od použitia DaraRd vo včasnej línii očakávajú zefektívnenie liečby, nakoľko pri použití lieku v neskorších líniiach za rovnakú cenu je očakávaný menší efekt. Tiež uvádzajú potrebu revízie indikačného obmedzenia lenalidomidu, ktoré v súčasnom znení limituje využitie režimu Rd na Slovensku. Režim Rd je v Európe najpoužívanejšou liečbou (približne 70 %) v danej indikácii. Za nevýhodu režimu DaraRd považujú jeho „finančnú toxicitu“ pri dlhodobom podávaní, avšak znížením ceny a dostupnosťou generických foriem lenalidomidu, by sa z dlhodobého hľadiska mohla nákladnosť liečby znížiť.

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.

Odborníci, ktorí nám dodali vyjadrenie k hodnoteniu sa zhodli, že nerovnosť vidia predovšetkým v nedostupnosti inovatívnej a efektívnej liečby pre pacientov s MM na Slovensku v porovnaní so zvyškom Európy. Na Slovensku je nízka integrácia inovácií v liečbe a nie je možné pacientov liečiť podľa najnovších medzinárodných odporúčaní aj napriek schváleniu liekov a liekových indikácií EMA. Odborník A uvádza limitáciu na výkonnostný stav s Karnofského skóre ≥ 60 %, nakoľko pri patologickej fraktúre (na dolnej končatine, chrbtice) spravidla majú pacienti horší výkonnostný stav. Pokiaľ je pacient schopný dochádzať na liečbu, odporúča nelimitovať liečbu na znížený výkonnostný stav. Odborníci tiež považujú za vhodné rozšírenie použitia DaraRd aj pre R/R MM, teda aby bol dostupný aj pre pacientov, ktorí sú aktuálne na 1. línii liečby, ktorá neobsahuje daratumumab resp. sú po 1. línii liečby bez ohľadu na vhodnosť na ASCT. Túto skupinu pacientov považujú z hľadiska dostupnosti tohto vysoko efektívneho režimu aj pre R/R MM za diskriminovanú. Daratumumab podľa ich očakávaní prináša benefit účinnosti aj u rizikových skupín pacientov.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Daratumumab je v rámci DaraRd podávaný v s.c. forme zdravotníckym pracovníkom. Prvých 8 týždňov liečby si podávanie daratumumabu vyžaduje podávanie 1x týždenne, nasledovných 16 týždňov je podávanie každý druhý týždeň a následne je podaný každé štyri týždne. Subkutánne podanie predstavuje pre pacienta pohodlnejší spôsob podania v porovnaní s i.v. podaním a trvá kratšiu dobu. Ostatné lieky v liečebnom režime DaraRd sú podávané perorálne, čo nepredstavuje pridanú záťaž na pacienta alebo jeho blízkych.

Pre porovnanie, v režime DaraVMP je rovnako podávaný daratumumab v s.c. forme avšak liečba DaraRd by priniesla výhodu zníženia počtu liečiv v režime. Všetky komparačné liečebné režimy si vyžadujú s.c. podávanie bortezomibu, ktorý sa v pokračujúcich cykloch podáva štyrikrát v jednom 6-týždennom cykle, DaraRd teda môže poskytovať istú výhodu a znížiť potrebu cestovania za liečbou.

Odborníci uvádzajú, že liečba daratumumabom je plne ambulantná a podáva sa na hematologických /onkologických pracoviskách/stacionároch.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia, sa má vykonať posúdenie vhodnosti liečebnej kombinácie na jednom z piatich špecifikovaných pracovísk poskytujúcich starostlivosť o pacienta s MM. Liek môže predpísať hematológ

alebo onkológ, podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta (Karnofského skóre 100 - 60 % alebo ECOG 0-2). Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborník A uvádza, že všetci pacienti s NDMM nevhodní na ASCT môžu dostať uvedený režim. U pacientov s renálnou insuficienciou (RI) a s vyšším vekom je vyššie riziko hlavne hematologickej toxicity zo strany lenalidomidu (nie zo strany pridaného daratumumabu), preto je potrebná redukcia dávky lenalidomidu podľa SPC (pri RI) resp. podľa prílohy ESMO odporúčaní z roku 2021 pre pacientov s vyšším vekom. Daratumumab na druhej strane prináša benefit účinnosti aj u týchto rizikových skupín pacientov. Odporúča predpisovanie lieku ošetrojúcim hematológom, ktorý najlepšie pozná pacienta. Liečbu daratumumabom indukuje/schvaľuje hematológ/onkológ z centra a podáva sa na hematologických/onkologických pracoviskách/stacionároch. Vidí nevýhodu v limitácii na výkonnostný stav $\geq 60\%$.

Odborník B sa vyjadril, že prístup ku každému pacientovi je individuálny – vek, komorbidity, možnosti a skúsenosti pracoviska, preferencie pacienta, dostupné možnosti v krajine. Na liečbu tripletovým režimom sú vhodný pac. s ECOG 0-2, bez závažných komorbidít – tzv. fit a intermediate pacienti. Liek by mal podľa neho hematológ v centre – ktorý má s liečivom najväčšie skúsenosti, má najviac odliečených pacientov.

Odborník C odporúča predpisovanie liečiva hematológom centrálnych pracovísk, ktorý má a bude mať pri vyššom množstve takto liečených pacientov s použitím lieku potrebné skúsenosti.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti z patientskej organizácie Myeloma UK sa vyjadrili, že zaradenie DaraRd do prvej línie liečby MM predstavuje najväčšiu príležitosť k vytvoreniu hlbokej a dlhotrvajúcej odpovede (remisie). Prvá remisia je pre pacientov obdobie, kedy mnohí pacienti ocenia čo najlepšie zachovanie kvality života a nižšiu záťaž liečby a ochorenia a vedia sa tak nastaviť na celkový prístup k životnej zmene. Pacienti tiež vyjadrili, že vidia nádej vo výsledkoch štúdie MAIA, predovšetkým v mPFS a podľa nich nežiaduce udalosti nevyzerajú horšie, ako pri súčasnej liečbe (v Spojenom kráľovstve je odlišný postup liečby v porovnaní so Slovenskom, pričom v prvej línii liečby sú štandardom bortezomibové režimy a kombinácia Rd) [1].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Všetci oslovení odborníci vidia nerovnosť v prístupe slovenských pacientov s MM k inovatívnej liečbe založenej na medzinárodných odporúčaní EHA-ESMO v porovnaní so zvyškom Európy.

Odborník B sa vyjadril, že aktuálne všetci novodiagnostikovaní pacienti s MM nemajú štandardne hradenú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov. Na Slovensku chýbajú inovatívne liečebné režimy v 1. a predovšetkým v 2. línii liečby. V ďalších líniiach liečby je dostupnosť inovatívnych režimov lepšia, avšak v tejto fáze ochorenia neprináša významný prínos. Preto si odborník myslí, že inovatívne režimy u novodiagnostikovaných pacientov by mali nielen individuálny prínos ale by mohli zmierniť finančnú náročnosť v ďalších líniiach liečby.

Odborník C deklaruje nutnosť vytvoriť racionálny koncept liečby mnohopočetného myelómu na Slovensku, ktorý bude v súlade s odporúčeniami, t.j. založený na princípe, že účinnejšia (inovatívna) liečba vo včasných líniiach vedie k lepším odpovediam ako keď sa rovnaké režimy použijú až v neskorších líniiach. To zlepšuje prežívanie, kvalitu života pacientov, umožní podstatnej skupine sa vrátiť do produktívneho života. V SR dlhodobo nie sú liečení pacienti podľa aktuálnych odporúčaní (napr. EHA-ESMO guidelines z r.2021). Pre prvolíniovú liečbu až od februára 2023 začal byť dostupný režim DVMP, od júna 2023 režim VRd. Liečba v druhej línii je úplne nedostatočná, pre túto skupinu pacientov je dostupný obmedzený režim IRd, a to napriek schváleniu EMA a dostupnosti v okolitých krajinách. V SR sa kategorizujú inovatívne lieky veľmi obmedzene a často s veľkým oneskorením, v rozpore s odporúčaniami a praxou v iných štátoch Európskej únie. Pacienti majú právo využívať lieky dostupné v Európskej únii.

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

Pacienti, ktorí sa vyjadrili pre Myeloma UK uviedli, že si cenia liečbu, ktorá vedie k čo najdlhšej remisii ochorenia aby mohli pokračovať v normálnom živote. Pacient nevedel priamo pripísať žiadne nežiaduce účinky daratumumabu. Popísal tiež, že mal reakciu na prvú i.v. infúziu, čo však očakával a pri novej s.c. forme vie užiť premedikáciu v pohodlí domova a následne pri podaní daratumumabu je vybavený za 15 minút.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Odborníci nepredpokladajú, že by zavedenie liečby viedlo k zmene alebo komplikáciám komunikácie s pacientmi.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Daratumumab sa podáva dospelým pacientom nevhodným na ASCT, preto sa predpokladá vyšší vek pacientov. Neodporúča sa daratumumab používať počas gravidity a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Nie je známe, či sa daratumumab vylučuje do materského mlieka, avšak riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Darzalexom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Ženy v plodnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby daratumumabom a 3 mesiace po jej ukončení. Zvýšená pozornosť má byť venovaná pacientom, ktorí prekonal i infekciu vírusom hepatitídy B a *herpes zoster*, keďže daratumumab môže spôsobiť opätovnú aktivitu vírusu [9].

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 pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): Mgr. Filip Tomek
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Ing. Kristína Královičová
Autori: Mgr. Kristína Janáková, PhD.
Konzultácie a interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár
Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: ■
Odborník B: ■
Odborník C: ■

Pacientske organizácie: Myeloma UK

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

Janakova K., Tomek F., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.: Liečivo daratumumab (Darzalex) v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu pacientov nevhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 41; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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.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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí 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] NICE Committee Papers: Daratumumab with lenalidomid and dexamethasone for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is unsuitable [ID4014]; použité 05/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10914/documents/committee-papers>
- [2] van de Donk et al. "Multiple myeloma" Lancet, 2021;397(10272):410-427.doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5; [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00135-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00135-5/fulltext)
- [3] 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>
- [4] International Myeloma Foundation: What Is the Best Approach for Patients with Smoldering Myeloma?; použité 05/2023; <https://www.myeloma.org/blog/best-approach-patients-smoldering-myeloma>
- [5] NHS; Overview -Multiple myeloma; 06/2021; <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-myeloma/>
- [6] DR Janssen; Farmako-ekonomický rozbor lieku Darzalex; konanie MZ SR ID28178; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28178>
- [7] Hájek R. a kol. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2018. Transfúze Hematol Dnes. 2018;24, Supplement 1, str. 1-157; použité 05/2023; https://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/TRANSFUZE_SUPPLEMENTUM_2018.pdf
- [8] 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>.
- [9] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Darzalex; použité 05/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_sk.pdf
- [10] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Lenalidomid; použité 05/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenalidomid-accord-epar-product-information_sk.pdf
- [11] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Dexametazón; použité 05/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=5601C
- [12] EMA; použité 05/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex#authorisation-details-section>
- [13] EMA; použité 05/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_sk.pdf
- [14] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2023 – 31.8.2023; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202308>
- [15] Kozak D, Stanak M.; Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom na liečbu pacientov s mnohobočným myelómom v prvej línii, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 2B; 2022; Bratislava: NIHO
- [16] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Bortezomib; použité 05/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_sk.pdf
- [17] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Melfalan; použité 05/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=02050
- [18] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie: Zoznam zverejnený 15.5.2023; <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [19] Dôvera; Zoznam liekov, ktoré hradí Dôvera a predchádzajúci súhlas; použité 05/2023; <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [20] Union ZP; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov; použité 05/2023; <https://www.union.sk/uhrada-registrovaných-nekategorizovaných-liekov/>
- [21] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Prednison; použité 05/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=02963
- [22] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan; použité 05/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=44172
- [23] NICE; Daratumumab with lenalidomid and dexamethasone for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is unsuitable [ID4014]; použité 05-10/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10914>

- [24] NICE; Draft guidance consultation Daratumumab with lenalidomid and dexamethasone for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is unsuitable; použité 05-10/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10914/documents/129>
- [25] NICE; Final draft guidance: Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when a stem cell transplant is unsuitable, použité 09-10/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10914/documents/674>
- [26] SÚKL; Detail varianty léčivého přípravku DARZALEX - 1800MG INJ SOL 1X15ML; použité 05/2023; https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#leciva/0249566
- [27] International Myeloma Working Group (IMWG) Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; použité 06/2023; <https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple>
- [28] Study Comparing Daratumumab, Lenalidomid, and Dexamethasone With Lenalidomid and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma; použité 05/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172>
- [29] Usmani et al., 2021; Efficacy of Daratumumab, Lenalidomid, and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Impaired Renal Function From the Phase 3 MAIA Study Based on Lenalidomid Starting Dose; prezentované na 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 11-14, 2021; Atlanta
- [30] Facon et al., 2019; Daratumumab plus Lenalidomid and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019 May 30;380(22):2104-2115. doi: 10.1056/NEJMoa1817249. PMID: 31141632.
- [31] Facon et al., 2021; Daratumumab, lenalidomid, and dexamethasone versus lenalidomid and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):1582-1596. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00466-6. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34655533.
- [32] Kumar et al., 2022; Daratumumab Plus Lenalidomid and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomid and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition 2022; December 10-13, 2022, New Orleans, abstract 4559 (poster presentation).
- [33] Janssen Pharmaceutica NV; Daratumumab combination treatment to treat patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplantation NETWORK META-ANALYSIS; 2019
- [34] Janssen; NDMM TIE EMEA Results of OS and PFS endpoints; september 2022
- [35] Perrot et al., 2020; Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. J Clin Oncol. 2021 Jan 20;39(3):227-237. doi: 10.1200/JCO.20.01370. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33326255; PMCID: PMC8078427.
- [36] CADTH; pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report, Daratumumab (Darzalex) + Rd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma; March 5, 2020; https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10189DaratumumabNDMM_fnCGR_Post05Mar2020_REDACT_Final.pdf
- [37] IQWiG-Berichte – Nr. 1266 Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet); https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf
- [38] EMA; Assessment report Darzalex; Procedure No. EMEA/H/C/004077/X/0032; 2020; použité 05/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [39] NICE; Draft guidance consultation; použité 08/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10914/documents/129>
- [40] Study comparing two standard treatments in autologous stem cell transplantation ineligible population affected by multiple myeloma; použité 05/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03829371?term=daratumumab+lenalidomid+dexamethasone&cond=Multiple+Myeloma&draw=2&rank=3>
- [41] DR Janssen; Neverejná odpoveď na výzvu č. 1 na opravu podania alebo jeho príloh; konanie MZ SR ID28178
- [42] NICE; Technology appraisal guidance; použité 10/2023 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta917/resources/daratumumab-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-untreated-multiple-myeloma-when-a-stem-cell-transplant-is-unsuitable-pdf-82615492176325>
- [43] NICE; Committee Papers. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is unsuitable [ID4014]. použité 9-10/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10914/documents/committee-papers-2>
- [44] NICE, Public Committee Slides; Slides for the public; použité 09-10/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10914/documents/1-2>
- [45] Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data; Jun 2021. <file:///C:/Users/nihours24/Downloads/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
- [46] Brown RE, Stern S et al. Lenalidomid for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. Eur J Health Econ. 2013;14(3):507-514. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-012-0395-6>

[47] Ara, Roberta, and John E. Brazier; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice.; Value in Health 13.5: str. 509-518; 2010; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x>.

[48] DR Janssen; Neverejná odpoveď na výzvu č. 2 na opravu podania alebo jeho príloh; konanie MZ SR ID28178

[49] DR Janssen; Neverejná odpoveď na výzvu č. 3 na opravu podania alebo jeho príloh; konanie MZ DR ID28178

[50] Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. Blood 2015;125:3059-68.

9. Appendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktov záujmu

Do hodnotenia neposkytli vstup odborné organizácie bez konfliktu záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	Hematológ/onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	■
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1) Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1) Všeobecne za relevantne ukazovatele považujem: efektivitu (celková mierna odpovedí ORR, kompletne remisie KR, veľmi dobré parciálne odpovede VGPR, negativita na minimálnu

<p>2) Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3) Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>reziduálnu chorobu MRD-, prežívanie celkovej OS, bez progresie PFS) a toxicitu</p> <p>2) Všetky ukazovatele efektivity ORR, KR, VGPR, MDR-, OS a PFS boli signifikantne lepšie v porovnaní s porovnávajúcim ramenom Rd. Kombinácia DRd či už u pacientov s novodiagnostikovaným (NDMM) ale aj relabovaným/refraktérnym myelómom je vysoko efektívna, predpokladá sa vzájomný synergický efekt medzi daratumumabom a lenalidomidom (režim DRd zatiaľ prekonal efektívitu ostatných režimov obsahujúcich daratumumab.</p> <p>3) Jednoznačne bude prínosom a priblížime sa v liečbe pacientov s NDMM nevhodných na autológnu transplantáciu (auto TKB) k medzinárodným odporúčaniam.</p>
<p>A0023</p> <p>1) Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2) Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1) Všetci pacienti s NDMM nevhodní na auto TKB môžu dostať uvedený režim</p> <p>2) U pacientov s renálnou insuficienciou (RI) a s vyšším vekom je vyššie riziko hlavne hematologickej toxicity zo strany lenalidomidu (nie zo strany pridaného daratumumabu), preto je potrebná redukcia dávky lenalidomidu podľa SPC (pri RI) resp. podľa prílohy ESMO odporúčaní z roku 2021 pre pacientov s vyšším vekom. Daratumumab na druhej strane prináša benefit účinnosti aj u týchto rizikových skupín pacientov.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Doteraz nie je indikácia pre plazmocelulárnu leukémiu, ktorá má samostatný kód podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb, hoci je to najagresívnejší variant MM</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1) Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2) Aké intervencie (komparátory) sa používajú a aké je ich percentuálne zastúpenie v súčasnej klinickej praxi (postačujúci je osobný odhad)?</p> <p>3) Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4) Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1) Pacienti sú diagnostikovaní spravidla v čase komplikácií cestou ortopédov/traumatológov/ neurochirurgov pri postihnutí kostí, nefrológov/internistov pre RI, hyperkalcémiu alebo anémiu. Časť pacientov má MM s potrebou liečby (potreba je definovaná podľa kritéria CRAB, resp. poškodením iných orgánov amyloidózou, hyperviskozita alebo biomarkery agresivity/malignity MM: $\geq 60\%$ infiltrácia kostnej drene, pomer „poškodených verzus nepoškodených“ ľahkých reťazcov ≥ 100, ≥ 1 fokálna lézia $\geq 5\text{mm}$ podľa MRI). Časť pacientov má tlejúci MM alebo MGUS, ktorý prejde do MM, ktorý spĺňa kritériá na liečbu, ako je vyššie uvedené</p> <p>2) Na liečbu pacientov s NDMM nevhodných na auto TKB je z inovatívnych režimov schválený režim Rd (pacienti s dokázanou neuropatiou) a Dara VMP. U veľmi komorbídnych pacientov je to režim VMP, VCD, Vd alebo MP/CD/CP, hoci melfalan má limitované použitie pri RI z dôvodu vyššej hematologickej aj slizničnej toxicity. Režim VCD má veľmi dobrý bezpečnostný profil u pacientov s RI a pokiaľ neboli režimy s daratumumabom, bol v uvedenej situácii preferovaný</p>

	<p>3) Doteraz sa postupovalo podľa Česko- Slovenských odporúčaní na diagnostiku a liečbu MM. Tč. Sa pripravuje nové vydanie, ktoré bude obsahovať odporúčania na liečbu, vychádzajúce z najnovších odporúčaní (minimálne na úrovni ESMO z 2021)</p> <p>4) V 2. Línii sú na Slovensku pre pacientov nevhodných na auto TKB režimy: Rd (ak relaps ochorenia nastal po 6 mesiacoch od poslednej liečby, resp. pri absencii neuropatie nie je možné lenalidomid použiť (viď indikačné obmedzenie v kategorizácii MZ SR) alebo IRd ak pacient má vysokorizikovú cytogenetiku definovanú ako del(17p), t(4;14), t(14;16) (viď indikačné obmedzenie v kategorizácii MZ SR). Už teraz, keď nie je režim DRd schválený, sú kategorizačné obmedzenia na lenalidomid zle nastavené. Mala by možnosť použiť lenalidomid v 2. Línii bez obmedzení. Ak pacient nespĺňa podmienky na liečbu lenalidomidom, v 2. Línii okrem režimu obsahujúci bortezomib (Vd, VCd, resp. VMP) nemáme na Slovensku iné režimy obsahujúce inovatívne lieky, čo nie je v súlade s ESMO odporúčaniami. Ešte výraznejší problém s 2. Líniou liečby bude po schválení režimu DRd.</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liečbu daratumumabom indikuje/schvaľuje hematológ/onkológ z centra. Podáva sa na hematologických/onkologických pracoviskách/stacionároch (na NOÚ je to aplikáreň).</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Ja vidím limitáciu na výkonnostný stav ≥ 60 %. Pri patologickej fraktúre (na dolnej končatine, chrbtice) spravidla majú pacienti horší výkonnostný stav.</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Nevidím žiadnu etickú výzvu. DRd je režim, ktorý je vysoko prospešný pre NDMM ako aj pre RR MM.</p>
<p>G0009</p> <p>Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Ošetrojúci hematológ, ktorý najlepšie pozná pacienta</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<p>Uviedla so už v texte vyššie – problém 2. Línie liečby v podmienkach Slovenska, ktorá i napriek rozšíreniu o režim KRd (v 2023 pre pacientov po auto TKB) nie je v súlade s ESMO odporúčaniami z 2021 (máme rok 2023)</p>

Hlavná správa

Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:

- DRd je vysoko efektívny, s dobre kontrolovanou toxicitou, vysoko odporúčaný odbornými kapacitami pre liečbu MM
- Vhodné je rozšírenie jeho použitia aj pre RRMM (aby bol dostupný aj pre pacientov, ktorí sú aktuálne na 1. Línii liečby, ktorá neobsahuje daratumumab resp. sú po 1. Línii liečby bez ohľadu na vhodnosť na auto TKB. Táto skupina pacientov je s hľadiska dostupnosti tohto vysoko efektívneho režimu aj pre RRMM diskriminovaná)
- Rozšíriť možnosti 2. Líniovej liečby u pacientov predliečených lenalidomidom
- Pokiaľ vie pacient dochádzať na liečbu, nelimitovať liečbu na znížený výkonnostný stav. Nájsť iné indikačné kritérium, ktoré by limitovalo podanie DRd, hoci pri dodržaní dávkovania lenalidomidu u rizikových skupín (vyšší vek a RI) neexistuje absolútna kontraindikácia k jeho použitiu.
- Pri DRd je vyšší výskyt neutropénií a infekčných komplikácií, ostatná toxicita nebola významne vyššia v porovnaní s Rd.
- Nevýhodou DRd je jeho „finančná toxicita“ pri dlhodobom podávaní. Znížením ceny lenalidomidu, ktorý má už veľa generických foriem, by sa z dlhodobého hľadiska mohla nákladnosť liečby znížiť. Zatiaľ neexistujú dáta na „stop“ liečby pri pretrvávajúcej odpovedi a absencii toxicity.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup odborníka B

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.

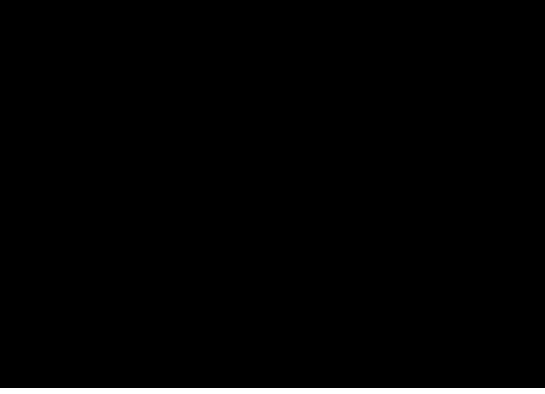
Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikładajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).
- 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:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
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 súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1) Dĺžka prežívania bez progresie (PFS), dĺžka celkového prežívania (OS), dosiahnutá hĺbka liečebnej odpovede – MRD (minimálna reziduálna choroba) negativita, kvalita života, toxicita liečby 2) Lepšie PFS a hlbšie liečebné odpovede ako sa dosahuje v súčasných štandardoch v liečbe na SK. 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: DRd režim (daratumumab, lenalidomid, dexa) mPFS 62 mesiacov VRd režim (bortezomib, lenalidomid, dexa).....mPFS 41 mesiacov (≥ 65 rokov – 34 mesiacov) D-VMP (dara, borte, melfalan, prednison).....mPFS 36 mesiacov
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, napíšte, prosím, ktoré.	1) Ročne je v SR diagnostikovaných cca 300 pacientov s novozisteným mnohopočetným myelómom (100 pacientov vhodných na TKB, 200 pacientov nevhodných na TKB). Samozrejme v skupine pacientov nevhodných na TKB – je to veľmi heterogénna skupina, nie každý pacient je vhodný na intenzívny režim, resp. tripletový režim. Na režim DRd odhadujem vhodných cca 120 pacientov ročne. 2) Prístup ku každému pacientovi je individuálny – vek, komorbidity, možnosti a skúsenosti pracoviska, preferencie pacienta, dostupné možnosti v krajine. Na liečbu tripletovým režimom sú vhodný pac. s ECOG 0-2, bez závažných komorbíd – tzv. fit a intermediate pacienti.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Kombinácia D-Rd je uvedená v SPC. V súčasnosti nie je známa indikácia off-label.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?	1) Lekár 1.kontaktu (všeobecný lekár, nefrológ, reumatológ, ortopéd..) odošle pac. k rajónnemu hematológovi, ten pri podozrení na myelóm odošle pacienta do centra.

<p>1) Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2) Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3) Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4) Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>2) Komparátori v 1.línii:</p> <p>Pac. nevhodný na TKB (režim VMP – borte, melfalan, prednison, režim VCD senior, režim Rd – lenalidomid, dexta, režim D-VMP, režim VRd). Žiadny z uvedených režimom nemá také PFS ako DRd režim. VMP režim – PFS 24 mes, Rd režim – PFS 26 mes, D-VMP – PFS 36 mes, VRd – PFS 34 mes., DRd – PFS 62 mesiacov.</p> <p>Efektivita DRd je min. 2-násobne lepšia ako ostatných režimov. DRd režim predstavuje v súčasnosti najefektívnejší režim v rámci 1.líniovej liečby.</p> <p>3) Existujú spoločné guidelines Českej a Slovenskej myelómovej skupiny z roku 2018, koncom roka 2023 sa pripravuje updatovaná verzia.</p> <p>4) Následná - 2.línia liečby - možnosti:</p> <p>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</p> <p>b) inovatívne lieky sú dostupné iba u pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou (predstavuje 20 % pacientov) – ide o režim IRd (ixazomib, lenalidomid, dexta)</p> <p>c) u 80 % pacientov používame v SR: režim Rd (lenalidomid, dexta) alebo retreatment bortezomibom – insuficientné režimy v r.2023!</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Daratumumab – firma Janssen</p> <p>Komparátorom DRd režimov v 1.línii (D-VMP – firma Janssen), VRd – režim založený na plne generických liekoch. Režim DRd – najúčinnejší režim v 1.línii</p> <p>Liečba je plne ambulantná.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>V SR nie sú pacienti liečení podľa aktuálnych EHA-ESMO guidelines z r.2021, hlavne pacienti v relapse ochorenia.</p> <p>V SR bola 12-ročná stagnácia v kategorizácii inovatívnych liekov v mnohopočetnom myelóme (kategorizácia lenalidomidu v r.2007, potom až daratumumab v r.2019!).</p> <p>V SR je potrebné posilniť alebo zlepšiť liečbu pacientov v 1. a 2.liečebnej línii.</p> <p>Zlepšením 1.líniovej liečby, oddialujeme relaps ochorenia a tým aj potrebu používania ďalších finančne náročných liečebných modalít.</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším</p>	<p>V Európe sa liečba myelómu riadi p. EHA-ESMO guidelines (Dimopoulos et al., Annals of Oncology 2021).</p> <p>Je potrebné implementovať do liečby režim DRd režim, ktorý je najefektívnejší v rámci liečby 1.línie, tento režim hodnotím veľmi pozitívne.</p>

presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ v centre – ktorý má s liečivom najväčšie skúsenosti, má najviac odliečených pacientov
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Nízka dostupnosť inovácií na Slovensku • Chýbanie inovatívnych režimov v liečbe hlavne 2.línie, ale v ďalších líniách, ale 2.línia je kritická • 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:	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 generické náhrady 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!	

Vstup odborníka C

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	Lekár – primár

	pacienti s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0-2), bez iných závažných pridružených ochorení.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Režim DRd je uvedený v SPC lieku Darzalex 1800mg pre novodiagnostikovaných pacientov aj pacientov po predchádzajúcej liečbe (t.j. relabovaný a refraktérny mnohopočetný myelóm). V súčasnosti tak nie je používaná indikácia nad rámec SPC (tzv. off-label).
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Pacient pre svoju symptomatológiu je zachytený lekármi rôznych odborností (zvyčajne všeobecný lekár, internista, nefrológ, ortopéd.), tí odošlú pac. k okresnému hematológovi. Ten pri podozrení na myelóm odošle pacienta na centrálné pracovisko (KHAT UNB BA, NOU BA, BB, MT, KE). 2. V súčasnosti používané režimy (komparátory) v 1.línii u pacientov nevhodných na TKB: VMP, D-VMP, VCD senior, Rd, VRd. Režim DRd je výrazne efektívnejší oproti ostatným režimom - predĺži PFS minimálne dvojnásobne: pri DRd PFS 62 mesiacov vs. 24-41 mesiacov u ostatných režimov. 3. Sú vytvorené spoločné odporúčané postupy Českej myelómovej skupiny, Myelómovej sekcie Českej hematologickej spoločnosti a Slovenskej myelómovej skupiny z roku 2018 (Transfúze a hematologie dnes, apríl 2018, supl.), aktualizovaná verzia je plánovaná na koniec roka 2023. 4. Následná - 2.línia liečby - možnosti: a) Z inovatívnych liekových režimov je dostupný len režim IRd (ixazomib, lenalidomid, dexa) pre pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou (cca 20 % pacientov) b) u 80 % pacientov používame v SR: režim Rd (lenalidomid, dexa) alebo retreatment bortezomibom – insuficientné režimy v r.2023! c) iné inovatívne režimy na Slovensku napriek schváleniu EMA nie sú dostupné!
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Daratumumab – firma Janssen Komparátorom DRd režimov v 1.línii (D-VMP – firma Janssen), VRd – režim založený na plne generických liekoch. Liečba sa podáva ambulantne.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V SR dlhodobo nie sú liečení pacienti podľa aktuálnych odporúčení (napr. EHA-ESMO guidelines z r.2021). Pre prvólíniovú liečbu až od februára 2023 začal byť dostupný režim DVMP, od júna 2023 režim VRd. Druholíniová liečba je úplne nedostatočná, pre túto skupinu pacientov je dostupný obmedzene len režim IRd, a to napriek schváleniu EMA a dostupnosti v okolitých krajinách. V SR sa kategorizujú inovatívne lieky veľmi obmedzene a často s veľkým oneskorením, v rozpore s odporúčaniami a praxou v iných štátoch

	<p>Európskej únie. Napr. kategorizácia lenalidomidu v roku 2007, potom 12 rokov nič, až daratumumab v roku 2019!</p> <p>V SR je potrebné zefektívniť liečbu pacientov v 1. a 2. liečebnej línii.</p> <p>Čím vo včasnejšej línii sa inovatívny liek použije, tým lepší efekt možno očakávať (t.j. pri použití lieku v neskorších líniiach za rovnakú cenu získame menší efekt).</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>V Európe sa v liečbe postupuje podľa odporúčení EHA-ESMO a podrobnejšie podľa národných odporúčení.</p> <p>Je žiadúce do liečby inkorporovať režim DRd ako najúčinnější v 1.línii.</p> <p>Režim DRd vedie k dlhodobým odpovediam a tým zlepšuje kvalitu života pacientov, odďaluje nutnosť ďalšej línie liečby (v dlhšom časovom horizonte sa objavia generiká liekov dnes považovaných za inovatívne, čím sa zníži finančná náročnosť a tým aj dostupnosť týchto možností).</p>
<p>G0009</p> <p>Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hematológ centrálnych pracovísk, ktorý má a bude mať pri vyššom množstve takto liečených pacientov s použitím lieku potrebné skúsenosti.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nízka dostupnosť inovácií na Slovensku. • Chýbanie inovatívnych režimov v liečbe hlavne 2.línie, keď jej efektívnosť je vyššia ako v nasledovných líniiach. • Pacienti v SR nie sú liečení p. aktuálnych európskych odporúčaní
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je nutné vytvoriť racionálny koncept liečby mnohopočetného myelómu na Slovensku, ktorý bude v súlade s odporúčeniami, t.j. založený na princípe, že účinnejšia (inovatívna) liečba vo včasných líniiach vedie k lepším odpovediam ako keď sa rovnaké režimy použijú až v neskorších líniiach. To zlepší prežívanie, kvalitu života pacientov, umožní podstatnej skupine sa vrátiť do produktívneho života. • Oddialením ďalších línií (a využitím generických náhrad dnes inovatívnych liekov) liečba v stredne – dlhodobom meradle bude ekonomická. • Pacienti majú právo využívať lieky dostupné v Európskej únii. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

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. V hodnotení sme použili vstup organizácie Myeloma UK, ktorý bol súčasťou predbežného hodnotenia NICE [1, str. 249].

9.4. Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva daratumumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 žiadostí o súčinnosť a 4 výziev na opravu konania. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí budú poskytnuté účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (e-mailová komunikácia)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 24.05.2023	Dátum odpovede: 05.06.2023	
Žiadosť o dodanie sieťovej meta-analýzy (NMA) a reportu, na ktorú sa DR odvoláva v podaní.	DR dodal neverejný technický report k NMA vychádzajúcej z dát z klinickej štúdie MAIA s mediánom sledovania 28 mesiacov a s dátami o bezpečnosti a účinnosti s mediánom sledovania 36,4 mesiacov. Taktiež dodal aktualizovanú NMA s výsledkami MAIA z mediánu sledovania 64,5 mesiacov s vybranými výsledkami bez technického reportu. DR požadoval, aby inštitút najnovšie dáta ďalej nepublikoval.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 13.06.2023	Dátum odpovede: 12.07.2023	
Doplniť najaktuálnejšie dáta zo štúdie MAIA (MMY3008) s mediánom sledovania 73,6 mesiacov. Údaje je potrebné aplikovať v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti.	DR dodal dáta s mediánom sledovania 73,6 mesiacov pre celkové prežívanie (OS) a zotrvanie na liečbe (TTD). Pre prežívanie bez progresie (PFS) DR konštatoval, že sú dostupné len dáta z 64,5 mediánu sledovania, preto neboli dodané. DR dodal parametrizáciu OS pre DaraRd a Rd a TTD kriviek pre DaraRd s najnovšími dátami (73,6 mesiacov). Aktualizované dáta DR aplikoval v modeli nákladovej efektivity aj dopadu na rozpočet. DR požadoval, aby inštitút najnovšie dáta ďalej nepublikoval.	Odpoveď akceptujeme.
Aktualizovať nepriame porovnanie účinnosti režimu DaraRd voči komparátorom DaraVMP a VMP.	DR nedodal aktualizovanú NMA, nakoľko uvádza, že analýza s danými dátami nie je dostupná	Akceptujeme, že nie je dostupná NMA s dátami z o štúdie MAIA

Údaje aplikovať v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti. Uvedenú NMA žiadame predložiť kompletnú vrátane technických príloh.	a ani nie je plánovaná. Technický report k NMA DR nedodal.	s mediánom sledovania 73,6 mesiacov pre OS. Neakceptujeme nedodanie technického reportu k dodaným výsledkom z NMA s výsledkami zo štúdie MAIA s mediánom sledovania 64,5 mesiacov. V dodaných výsledkoch bolo dostupné len porovnanie komparátorov voči Rd. Pre hodnotenie klinickej účinnosti je potrebné aj porovnanie pomocou pomeru rizík (HR) medzi DaraRd a komparátormi v HR maticiach. Preto sme o ich dodanie žiadali v nasledujúcej emailovej komunikácii.
--	--	---

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (e-mailová komunikácia)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 18.07.2023	Dátum odpovede: 19.07.2023	
Predložiť HR matice na porovnanie klinickej účinnosti DaraRd a komparátorov.	DR dodal HR matice k NMA. DR požadoval, aby inštitút najnovšie dáta ďalej nepublikoval.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu číslo 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 18.07.2023	Dátum odpovede: 26.07.2023	
Doplniť liečebnú kombináciu bortezumib + lenalidomid + dexametazón (VRd) ako komparátora do farmako-ekonomického rozboru, dodať aktualizované porovnanie klinickej účinnosti DaraRd voči VRd a aktualizovať model nákladovej efektívnosti a dopadu na rozpočet.	DR v odpovedi na výzvu dodal farmako-ekonomický model, NMA, model nákladovej efektívnosti a dopad na rozpočet s doplneným komparátorom VRd. DR však naďalej nepovažuje VRd za relevantný komparátor.	Akceptujeme dodané aktualizované dokumenty a modely. Na rozdiel od DR považujeme VRd za komparátor.

Žiadosť o súčinnosť číslo 3 (e-mailová komunikácia)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 14.08.2023	Dátum odpovede: 22.08.2023	
Pri akejkoľvek zmene a následnom navrátení všetkých nastavení a parametrov na pôvodný scenár DR sú v hárku Results mierne odlišné čísla od dodaného základného scenára pri dvoch komparátoroch. Tieto zmeny nie sú zásadné, avšak vytvárajú pochybnosť o validite výsledkov modelu. Zmeny boli opakované konzistentné, t.j. vždy pri zmene parametrov na pôvodné vykazuje	DR v modeli nezaznamenal podobné problémy po zmene a následnom obnovení pôvodných nastavení do základného scenára dodaného DR.	Technický problém bol odstránený na strane NIHO.

model rovnaký ICUR, ktorý je v prípade vyššie uvedených komparátorov odlišný od výsledkov dodaných DR.		
Doplniť informácie a zdroj, z ktorého DR čerpal percentá pacientov, ktorí nastupujú na 2. a 3. líniu liečby. Vysvetliť prečo je odlišný nástup na 3. líniu liečby pri bortezomibových, lenalidomidových a zmiešaných režimoch.	DR sa odvoláva na farmako-ekonomický rozbor dodaný v pôvodnom podaní a v odpovedi na 2. výzvu na opravu. Percentuálny nástup na 2. a 3. líniu liečby je podľa DR na základe komunikácie s Doc. Harvanovou. Podrobnosti k tejto konzultácii nedodal.	Odpoveď čiastočne akceptujeme. Nesúhlasíme s absenciou dôkladnejšieho odôvodnenia tohto nastavenia.

Výzva na opravu číslo 3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 08.08.2023	Dátum odpovede: 12.07.2023	
Dodať parametrickú NMA (PNMA) vykonanú s najnovšími dátami zo štúdie MAIA, vzhľadom na porušenie proporcionality v niektorých štúdiách v sieti dôkazov dodaných v NMA. Aplikovať výsledky tejto PNMA v ekonomickom modeli, umožniť výber základných parametrických funkcií a odôvodniť výber preferovanej parametrizácie.	DR nedodal PNMA vykonanú s najnovšími dátami zo štúdie MAIA. Takáto PNMA podľa DR v súčasnosti nie je k dispozícii a ani nie je plánovaná.	Odpoveď akceptujeme.
V prípade, ak zapracovanie bodu 1 nie je možné v legislatívnej lehote, predložte spôsob modelovania cez PNMA použitý v anglickom NICE, vzhľadom na porušenie proporcionality rizík v niektorých štúdiách v sieti dôkazov dodaných v NMA. Aplikovať výsledky tejto PNMA v ekonomickom modeli a umožniť výber základných parametrických funkcií.	DR nedodal modelovanie cez PNMA použité v podaní pre NICE, nakoľko deklaruje, že ním DR nedisponuje. Zároveň DR požiadal NIHO o pokračovanie hodnotenia na základe už predložených podkladov.	Odpoveď akceptujeme, avšak kvalitu dodanej NMA nepovažujeme za dobrú vzhľadom na porušenie proporcionality rizík.
Dodať piecewise NMA pre PFS, ktorú držiteľ registrácie (DR) dodal v podaní pre NICE a pridať možnosť jej aplikácie v ekonomickom modeli, vzhľadom na porušenie proporcionality rizík v niektorých štúdiách v sieti dôkazov dodaných v NMA. Požadujeme dodať technický report k piecewise NMA.	DR nedodal piecewise NMA použité v podaní pre NICE, nakoľko deklaruje, že ním DR nedisponuje.	Odpoveď akceptujeme, avšak použitie NMA v tomto prípade spôsobuje neistotu.
Dodať zloženie následnej liečby v klinickej štúdií MAIA (MMY3008).	DR dodal zloženie následnej liečby v klinickej štúdií MAIA.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu číslo 4 (finálna výzva vyzývajúca DR k vyjadreniu sa k nastaveniam NIHO)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 22.09.2023	Dátum odpovede: 23.10.2023	
Vyjadrenie DR a NIHO k zmenám vo FE modeli		
Vyjadrenie DR k zahrnutiu režimu VRd ako relevantného komparátora do hodnotenia.	DR nesúhlasí s touto NIHO zmenou a preferuje svoje pôvodné nastavenie. DR argumentuje nesúhlas s nastavením vzhľadom na krátky čas od zmeny indikačných kritérií pre VRd a predpokladá nižšie zastúpenie ako 10 % v praxi na liečbu v predmetnej indikácii.	Trváme na nastavení NIHO. Vzhľadom na vyjadrenia odborníkov pre toto hodnotenie máme za to, že VRd je relevantný komparátor pre DaraRd. Zároveň v čase podania žiadosti o zmenu IO pre DaraRd bolo už vydané právoplatné rozhodnutie o zmene IO pre režim VRd.
Vyjadrenie DR k úprave zohľadnenia všeobecnej mortality.	DR nesúhlasí s touto zmenou NIHO a preferuje svoje pôvodné nastavenie. DR argumentuje, že rovnaké nastavenie bolo akceptované aj v hodnotení NICE.	Trváme na nastavení NIHO. V pôvodnom nastavení DR došlo k zohľadneniu všeobecnej mortality až od momentu pretnutia kriviek OS a všeobecnej mortality. NIHO preferuje zohľadnenie všeobecnej mortality v každom cykle modelovaného horizontu. Toto nastavenie považujeme za klinicky plauzibilnejšie ako pôvodné nastavenie. Zároveň nesúhlasíme s tvrdením, že pôvodne dodané nastavenie bolo akceptované aj v NICE, keďže z dostupných dokumentov vyplýva, že v NICE bolo dodané a akceptované nastavenie aké preferuje NIHO [1, str. 119, 412].
Vyjadrenie DR k nastaveniu rovnakej krivky PFS pre DaraVMP ako pri DaraRd.	DR zásadne nesúhlasí s automatickým uplatňovaním hodnoty 1 pre HR, ak interval kredibility prechádza cez jednotku. Predpoklad NIHO o porovnateľnej účinnosti režimu DaraRd s režimami VRd a DVMP podľa DR nie je podložený žiadnymi klinickými dátami a je taktiež v rozpore s názorom odborníkov.	Trváme na nastavení NIHO. V dodaných dôkazoch o klinickej účinnosti (NMA) DR dostatočne robustne nedokázal superioritu intervencie v PFS voči tomuto konkrétnemu komparátoru. Podrobne túto tému diskutujeme v časti 4.4.
Vyjadrenie DR k nastaveniu rovnakej krivky OS pre DaraVMP a VRd ako pri DaraRd.	DR zásadne nesúhlasí s automatickým uplatňovaním hodnoty 1 pre HR, ak interval kredibility prechádza cez jednotku. Predpoklad NIHO o porovnateľnej účinnosti režimu DaraRd s režimami VRd a DVMP podľa DR nie je podložený žiadnymi klinickými dátami a je taktiež v rozpore s názorom odborníkov.	Trváme na nastavení NIHO. V dodaných dôkazoch o klinickej účinnosti (NMA) DR dostatočne robustne nedokázal superioritu intervencie v OS voči týmto konkrétnym komparátorom. Podrobne túto tému diskutujeme v časti 4.4.
Vyjadrenie DR k zmene funkcie pre parametrizáciu OS pre DaraRd z exponenciálnej na Gompertz.	DR nesúhlasí s touto zmenou NIHO a preferuje svoje pôvodné nastavenia. DR argumentuje, že exponenciálna funkcia má najnižšie AIC/BIC a má lepší fit ako Gompertzova funkcia.	Trváme na nastavení NIHO. Výber exponenciálnej funkcie na parametrizáciu DaraRd považujeme za výrazne optimistický v porovnaní so všeobecnou mortalitou. Gompertzova funkcia vychádza

		podľa BIC a AIC ako 2. resp. 3. najlepšia pre DaraRd, pričom vizuálne má dobrú zhodu s KM dátami. Zároveň výber funkcie pre parametrizáciu by mal byť zhodný pre intervenciu a komparátor, pokiaľ nie je významný dôvod, pre ktorý tak nerobiť.
Vyjadrenie DR k nulovému prínosu DaraRd voči DaraVMP – analýza minimalizácie nákladov	DR nesúhlasí s touto zmenou NIHO a preferuje svoje pôvodné nastavenia. DR neakceptuje použitie CMA, nakoľko nesúhlasí, že DaraRd nedosahuje prínos v porovnaní s DaraVMP.	Trváme na nastavení NIHO, vzhľadom na nastavenia diskutované vyššie.
Vyjadrenie DR a NIHO k zmenám v modeli dopadu na rozpočet		
Vyjadrenie DR k penetrácii režimu DaraRd.	DR akceptuje zmenu NIHO.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie DR k nahrádzanej liečbe.	DR je ochotný akceptovať zmenu NIHO. DR argumentuje, že vychádza z dát v čase podania a zmeny by mali byť podložené spoľahlivými informáciami.	Trváme na nastavení NIHO. Predpokladáme, že DaraRd nebude nahrádzať liečebné režimy presne podľa ich súčasného zastúpenia, ale niektoré režimy bude nahrádzať do väčšej miery. NIHO navrhnutá nahrádzaná liečba bola konzultovaná a schválená odborníkmi z klinickej praxe.
Vyjadrenie DR k zmene rozhodného dátumu.	DR akceptuje zmenu NIHO.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie DR k zmene úhrady lieku Darzalex.	DR nesúhlasí s touto zmenou NIHO. Konečná úhrada bude podľa DR výsledkom farmako-ekonomickej analýzy a MEA dohody.	Trváme na nastavení NIHO. Nákladovo efektívna úhrada vypočítaná NIHO je výsledkom FE analýzy NIHO.
Vyjadrenie DR k zmene TTD krivky pri DaraVMP.	DR nesúhlasí s touto zmenou NIHO. DR akceptuje fakt, že ak nastane zmena vo farmako-ekonomickom modeli, má nastať aj vo výpočte dopadu na rozpočet. K zmene tejto krivky a názor DR na túto zmenu už vyjadril vo FE analýze.	Trváme na nastavení NIHO. TTD krivka vychádza z FE a preferovaných nastavení NIHO a preto by mala byť zohľadnená aj v modeli dopadu na rozpočet.